

Aus der Klinik für Strahlenheilkunde  
der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

Dissertation

ROC-Studie  
zur Bedeutung klinischer und radiologischer Befunde  
für die Diagnose von Patienten  
mit HIV-assoziiierter invasiver Lungenaspergillose

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

von  
Uta Zaspel  
aus Rüdersdorf

Dekan: Prof. Dr. med. Joachim W. Dudenhausen

Gutachter: Prof. Dr. med. Cornelia Schäfer-Prokop

Prof. Dr. med. Christian Witt

Prof. Dr. med. Jörg W. Oestmann

Datum der Disputation: 26.09.2003

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>6</b>
<b>1.1 Hintergrund der Untersuchungen</b>	<b>6</b>
<b>1.2 Grundlagen der Aspergillose</b>	<b>8</b>
1.2.1 Einteilung des Aspergillus	8
1.2.2 Vorkommen des Aspergillus	9
1.2.3 Organmanifestationen der Aspergillose	9
1.2.4 Pulmonale Manifestationsformen der Aspergillose	10
1.2.5 Invasive pulmonale Aspergillose bei immunsupprimierten Patienten	12
1.2.6 Invasive pulmonale Aspergillose bei HIV-Infektion	13
1.2.7 Prophylaxe der invasiven pulmonalen Aspergillose	14
1.2.8 Therapie der invasiven pulmonalen Aspergillose	14
<b>1.3 Klinische Diagnostik der invasiven pulmonalen Aspergillose</b>	<b>15</b>
1.3.1 Klinische Symptome	15
1.3.2 Erregernachweis	16
1.3.3 Serologische Diagnostik	16
<b>1.4 Radiologische Diagnostik der invasiven pulmonalen Aspergillose</b>	<b>16</b>
1.4.1 Konventionelle Röntgendiagnostik	17
1.4.2 Computertomographie	18
<b>1.5 Differenzialdiagnosen der invasiven pulmonalen Aspergillose</b>	<b>18</b>
<b>1.6 Ziel der ROC-Studie</b>	<b>19</b>
 <b>2. METHODIK</b>	 <b>21</b>
<b>2.1 Studiendesign</b>	<b>21</b>
2.1.1 Teilnehmer der ROC-Studie	22
2.1.2 Patienten der ROC-Studie	23
<b>2.2 Erstellung der Fall-CD-ROM</b>	<b>24</b>
2.2.1 Bildgewinnung und Bearbeitung der Klinik	24
2.2.2 Aufbau der Fall-CD-ROM	25
<b>2.3 Studienablauf</b>	<b>28</b>
2.3.1 Studienablauf „Kliniker“	28
2.3.2 Studienablauf „Radiologen“	28
2.3.3 Lösungsbögen	30
2.3.3 Deskriptoren für die radiologischen Befunde	29
2.3.4 Konfidenz-Skala	32

<b>2.4</b>	<b>ROC-Auswertung</b>	<b>32</b>
2.4.1	ROC-Theorie	33
2.4.2	ROC-Kurve	37
2.4.3	ROC-Software	38
<b>3.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>40</b>
<b>3.1</b>	<b>ROC-Analyse</b>	<b>40</b>
3.1.1	Ergebnisse der Kliniker	40
3.1.2	Unterscheidung der Kliniker in Onkologen und Infektiologen	43
3.1.3	Ergebnisse der Radiologen	45
<b>3.2</b>	<b>Fallbetrachtungen</b>	<b>48</b>
3.2.1	Fälle der Kliniker	48
3.2.2	Fälle der Radiologen	50
3.2.3	Obstruktive bronchiale Aspergillose	53
<b>3.4</b>	<b>Vergleich der Kliniker und Radiologen</b>	<b>58</b>
<b>3.5</b>	<b>Fallbeispiele</b>	<b>61</b>
<b>4.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>68</b>
<b>4.1</b>	<b>Ergebnisse der Kliniker</b>	<b>70</b>
<b>4.2</b>	<b>Ergebnisse der Radiologen</b>	<b>72</b>
<b>4.3</b>	<b>Vergleich der Kliniker und Radiologen</b>	<b>73</b>
<b>4.4</b>	<b>Obstruktive bronchiale Aspergillose</b>	<b>74</b>
<b>4.5</b>	<b>Rolle der Radiomorphologien</b>	<b>75</b>
<b>4.5</b>	<b>Ausblick</b>	<b>76</b>
<b>5.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>78</b>
<b>6.</b>	<b>LITERATUR</b>	<b>80</b>
<b>7.</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>86</b>
<b>8.</b>	<b>ERKLÄRUNG</b>	<b>87</b>



## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ABPA	allergische bronchopulmonale Aspergillose
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome
AUC	area under curve
CD-ROM	compact disc-read only memory
CD4-Zellzahl	T4-Lymphozyten-Zellzahl, cluster of differentiation
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CT	Computertomografie
DD	Differenzialdiagnose
EAA	exogen allergische Alveolitis
FNF	false negative fraction
FPF	false positive fraction
HAART	highly active antiretroviral therapy
HIV	human immunodeficiency syndrome virus
HTML	HyperText Markup Language
Ig	Immunglobulin
IPA	invasive pulmonale Aspergillose
MAC	Mycobacterium avium complex
MAI	Mycobacterium avium intracellulare
MRT	Magnetresonanztomografie
OBA	obstruktive bronchiale Aspergillose
PCP	Pneumocystis carinii Pneumonie
ROC	reader operating characteristic bzw. relative operating characteristic (verschiedene Definitionen)
SE	standard error
TNF	true negative fraction
TPF	true positive fraction
UK	United Kingdom

## 1. Einleitung

### 1.1 Hintergrund der Untersuchungen

Bei Patienten mit einer HIV-Infektion zählen pulmonale opportunistische Komplikationen zu den häufigsten Erkrankungen, die im Verlauf des erworbenen Immundefektsyndroms (AIDS-Stadium) auftreten können. Sie tragen wesentlich zur Mortalität bei. Eine Reihe von infektiösen und nicht infektiösen Ursachen kann dabei das Bild einer Pneumonie hervorrufen. Gewöhnlich wird mit Hilfe von klinischen Symptomen, Röntgenaufnahmen des Thorax und histologisch-mikrobiologischen Untersuchungen die entsprechende Diagnose gestellt, um möglichst zügig und zielgerichtet mit der Therapie beginnen zu können.

In das Spektrum der differenzialdiagnostisch möglichen Ursachen reiht sich die invasive pulmonale Aspergillose (IPA). Einigkeit herrscht dahingehend, daß die IPA zu den seltenen Komplikationen zählt, die hauptsächlich im Spätstadium der HIV-Infektion zu erwarten ist. Aus diesem Grund ist sie seit 1984 nicht mehr in der Liste der „AIDS-defining illnesses“ vertreten.

Eine abschließende Inzidenzangabe der IPA bei HIV-Infektion existiert jedoch bisher für Deutschland nicht, vielmehr schwanken die Prävalenzangaben im Obduktionsgut in den verschiedenen HIV-Zentren erheblich, zwischen 0 und 12,5% [1]. Es werden einzelne Studien diskutiert, die eine relativ hohe Prävalenz von Aspergillose bei Autopsieuntersuchungen erbrachten, beispielsweise betrug diese in Frankfurt/Main bei HIV-Infektion bis 1995 im Obduktionsgut 5%. Wahrscheinlich läßt sich das jedoch auf den damaligen großzügigen Steroidgebrauch in der HIV-Therapie zurückführen.

Genaue Prävalenzzahlen sind schwierig zu ermitteln, da die Diagnose der IPA zu Lebzeiten eine Herausforderung für Radiologen und Internisten darstellt. Erstens besitzen nicht alle Mediziner, selbst in onkologischen und infektiologischen Zentren diagnostische und therapeutische Erfahrung mit der IPA. Zweitens präsentiert sich die IPA mit variablen und unspezifischen klinischen Symptomen. Zum dritten existiert bislang kein diagnostisches Verfahren, dessen Sensitivität und Spezifität eine hundertprozentige Diagnose zulassen würde. Allgemein gilt die IPA, ein Vertreter der Endomykosen, als eine zu Lebzeiten zu selten diagnostizierte Krankheit [2, 3]. Diesen diagnostischen Schwierigkeiten steht die Gefahr eines fulminanten Krankheitsverlaufs bei verzögertem Therapiebeginn gegenüber.

Zur diagnostischen Qualitätskontrolle und Ermittlung der Prävalenz ist die Autopsie unübertroffen. Durch eine höhere Obduktionsfrequenz in Deutschland (sie lag in Deutschland 1998 unter 1%) könnten Prävalenzangaben zur IPA bei HIV-Infektion wesentlich zur Aufklärung beitragen [2].

Die Epidemiologie und das klinische Bild der HIV-Infektion unterlagen in den letzten Jahren deutlichen Veränderungen. Mit der Einführung der antiretroviralen Kombinationsbehandlung 1994 („highly active antiretroviral therapy“ HAART) und der Prophylaxe von opportunistischen Infektionen hat sich die Prognose der HIV-Infektion entscheidend gebessert, besonders da die Zahl der opportunistischen Komplikationen deutlich gesenkt werden konnte [4, 5, 6, 7]. Doch auch in der Ära von HAART werden neue Studien zur IPA bei HIV veröffentlicht [8, 9, 10]. In diesem Zusammenhang wurde zum einen gezeigt, daß mit der Reduktion opportunistischer Erkrankungen durch HAART auch die Inzidenz der IPA gesenkt werden konnte und daß zweitens durch eine erfolgreiche antiretrovirale Medikation selbst antimykotische Erhaltungstherapien beendet werden konnten. Trotzdem wurden auch unter diesen Bedingungen fortgeschrittene HIV-Stadien mit schweren Immunsuppressionen und Aspergillosen diagnostiziert, zumal ein Versagen der antiretroviralen Therapie oder eine mangelhafte Compliance der Patienten weiterhin auftreten. So ermittelten Holding und Sullivan durch Auswertung der Daten des US-amerikanischen HIV-Archivs ein durchschnittliches IPA-Risiko bei HIV-infizierten Patienten von 0,4%, welches sich bei einer CD4-Zellzahl von  $< 50$  Zellen /  $\mu\text{l}$  auf 1% und bei Neutropenie auf knapp 3% erhöhte [11].

Während die Zahl der HIV-Neuerkrankungen in Mitteleuropa und Nordamerika zurückgegangen ist, muß in Gebieten Osteuropas, Asiens, Zentralamerikas, der Karibik und besonders Afrikas eine epidemische Ausbreitung beobachtet werden [12, 13]. Beispielsweise sind in Ländern südlich der Sahara bereits große Teile der Bevölkerung mit HIV infiziert [11, 12, 14]. Da in diesen Ländern bislang keine suffiziente antiretrovirale Therapie durchgeführt wird, sind entsprechend viele fortgeschrittene Stadien mit starker Immunsuppression und respiratorischen Komplikationen zu registrieren. Die Häufigkeitsverteilungen der pulmonalen Erkrankungen differieren zum Teil zu denen der Industrieländer, doch wurden auch dort bereits invasive pulmonale Aspergillosen diagnostiziert, obwohl sie auch in diesen Ländern nicht zu den häufigsten HIV-Komplikationen zählen [15, 16]. Die wirkliche Prävalenz der IPA in diesen Ländern kann angesichts der lückenhaften medizinischen Versorgung und der diagnostischen Schwierigkeiten nur vermutet werden. Zwar liegen keine Inzidenzangaben zur IPA in diesen Gebieten vor, doch macht allein die große Zahl der HIV-Infizierten und das

weltweite Vorkommen von *Aspergillus*-Spezies ein Auftreten von IPA auch dort sehr wahrscheinlich.

Obwohl die IPA als seltene Erscheinungsform bei AIDS gilt, müssen der behandelnde Internist und der Radiologe mit einer solchen Diagnose rechnen und sie sollten die IPA in ihrer Bedeutung nicht unterschätzen, da sie prognostisch nur bei früher Therapie günstig beeinflusst werden kann. Die frühzeitige Diagnose ist Voraussetzung, um den gewöhnlich fulminanten Verlauf dieser Pilzpneumonie zu verhindern [17]. Dabei spielt das Wissen um typische Risikofaktoren und radiologische Befunde eine große Rolle für die Diagnose, weil sich die klinischen Symptome bei diesen Patienten eher unspezifisch präsentieren und es gerade im Frühstadium schwierig ist, Proben für den Erregernachweis zu gewinnen.

Doch trotz der weitreichenden Konsequenzen dieser Erkrankung sind die Erfahrungen mit der pulmonalen Aspergillose bei HIV-infizierten Patienten nur gering. Ein stärkeres Bewußtsein für die IPA und eine vermehrte Forschung beispielsweise an verlässlicheren diagnostischen Techniken, wie wir sie zum Beispiel in der Onkologie vorfinden, wäre deshalb wünschenswert [18].

## 1.2 Grundlagen der Aspergillose

### 1.2.1 Einteilung des *Aspergillus*

*Aspergillus* wird dem Reich „fungi“ (Pilze) zugerechnet. Vorrangig vermehrt sich *Aspergillus* durch ungeschlechtliche vegetative Fruchtformen, die Konidien. In diesem Fall wird er zu den „Fungi imperfecti“ (Deuteromycotica, Anamorphe) gezählt. Nur selten und unter bestimmten Umweltbedingungen geht er zur Bildung geschlechtlicher Hauptfruchtformen, den Sporen über. Aus diesem Grund wird er dann zu den „Fungi perfecti“ gerechnet und wegen seiner schlauchartigen Morphologie bei den Ascomycetes, den Schlauchpilzen, eingeordnet.

*Aspergillus* wächst in Form von länglichen Zellen, die aneinanderhängen, sich verzweigen und zu langen Fäden, den sogenannten Hyphen werden. So erklärt sich die unscharfe Bezeichnung Fadenpilz, die ebenfalls verbreitet ist, aber auch Hefepilze umfasst. Das Geflecht solcher Hyphen wird Mycel genannt. Die Konidien werden an Fruchtkörpern, den Konidiophoren gebildet, die für *Aspergillus* morphologisch typisch sind. Von dieser Morphologie leitet sich die Namensgebung ab (lat. *aspergillum*: Gefäß zum Besprengen, Gießkanne).

Das DHS-System nach *Rieth* (D=Dermatophyten, H=Hefen, S=Schimmelpilze) ist von größerer klinischer Relevanz. So wird *Aspergillus* im medizinischen Sprachgebrauch als Schimmelpilz bezeichnet, da er sporulierendes Mycel bildet, das als Schimmel sichtbar wird.

Von den etwa 150-300 bekannten *Aspergillus*-Spezies sind nur wenige humanpathogen. Mehr als 90% der Infektionen werden durch *Aspergillus fumigatus* verursacht. Weiterhin wurden *Aspergillus niger*, *flavus*, *nidulans*, *terreus* und *glaucus* als pathogene Erreger identifiziert. Da sich verschiedene Empfindlichkeiten für die Antimykotika bei den Spezies zeigen, könnte ihre Differenzierung zumindest in Zukunft eine Rolle spielen [18].

### 1.2.2 Vorkommen des *Aspergillus*

*Aspergillus* ernährt sich, aufgrund des Fehlens von Chlorophyll, kohlenstoffheterotroph, weshalb er den Saprophyten zugerechnet wird. Als Nahrungsquelle dient ihm abgestorbenes Material, dessen hoch-molekulare Kohlenstoffverbindungen er abbaut. Er ist anspruchslos und vermehrt sich im feuchten und warmen Milieu von abgestorbenen Pflanzen oder in anderem organischen Material, beispielsweise feuchter Tapete. Die Sporen und Konidien von *Aspergillus* existieren ubiquitär in der Umwelt und weltweit. Besonders im Frühling und Herbst lassen sich hohe Konzentrationen in der Luft nachweisen. Auch im Umfeld von Krankenhäusern, wie zum Beispiel an Beatmungsgeräten oder angebrochenem Infusionszubehör konnte *Aspergillus* isoliert werden. Die Infektion erfolgt gewöhnlich durch das Inhalieren der Konidien, die wegen ihrer geringen Größe von 2 bis 3 µm bis zu den Bronchiolen vordringen [18].

### 1.2.3 Organmanifestationen der Aspergillose

Neben dem Befall der Lunge und Atemwege kann die Aspergillose auch in anderen Organen des Körpers primäre Infektionen verursachen. Dazu gehören unter anderem die Aspergillus-Sinusitis, die Endophthalmitis-Keratitis, die Otitis externa und die kutane Aspergillose nach Verbrennungen. Außerdem kann es sekundär bei systemischer invasiver Aspergillose zu metastatischen Absiedlungen in verschiedene Organe wie ZNS, Leber oder Nieren kommen.

Auch die Besiedlung von intrakardialen und intravaskulären Prothesen mit *Aspergillus* ist möglich. Weiterhin kann die Ingestion von *Aspergillus*-Mykotoxinen zu einer akuten Hepatitis-ähnlichen Vergiftung oder bei chronischer Zufuhr zur Induktion von Leberzellkarzinom

und Gallengangssarkom führen. Am bekanntesten ist das thermostabile Aflatoxin, welches durch *Aspergillus flavus* beispielsweise in verdorbenen Erdnüssen oder Brot entsteht.

#### 1.2.4 Pulmonale Manifestationsformen der Aspergillose

Durch aerogene Infektion führt *Aspergillus* zu verschiedenen Erkrankungen der Lungen, welche das hauptsächlich durch *Aspergillus* betroffene Organ darstellen.

Bei der chronischen Inhalation von *Aspergillus*bestandteilen kann die *exogen allergische Alveolitis* (EAA), auch *Hypersensitivitäts-Pneumonitis*, bzw. *allergische Aspergillose* genannt, entstehen. Sie wird bei entsprechend prädisponierten Arbeitern im Zusammenhang mit schimmelnden Rohstoffen beispielsweise der Malz- und Papierherstellenden Industrie gefunden. Dieser Erkrankung liegt eine Typ-3-Allergie mit Bildung von Immunkomplexen zugrunde. Bei hoher Allergenmenge entwickelt sich eine akute Pneumonitis, die sich sechs bis acht Stunden nach Allergenkontakt durch akute respiratorische Symptome und streifig fleckige Verdichtungen besonders der Lungenmittelfelder bemerkbar macht. Die Diagnose wird durch Nachweis von präzipitierenden Antikörpern gegen *Aspergillus*-Antigen und einer lymphozytären Alveolitis mit erhöhter T8-Lymphozyten-Zahl erhärtet. Sie kann durch Allergenkarenz sowie Glukokortikoidgabe behandelt werden. Bei der Exposition kleiner Allergenmengen über einen längeren Zeitraum kommt es hingegen zu einer herdförmigen Fibrosierung der Lunge. Die entstandenen Narbenfelder schrumpfen und führen schließlich zu einer emphysematösen Wabenlunge.

Eine weitere Krankheitsform stellt die *hypersensitive Aspergillose* dar. Sie ist die häufigste Form der pulmonalen Aspergillose und wird auch *allergische bronchopulmonale Aspergillose* (ABPA) genannt. Sie hat keine höhere Prävalenz bei HIV, sondern tritt besonders bei Patienten mit vorbestehendem Asthma auf. Sie ist durch die Symptome einer chronischen Bronchitis, durch eine erhöhte Eosinophilenzahl, durch *Aspergillus*-IgE in Blut und Lunge und durch den Ausguß der Bronchien mit zähem Schleim unter Bildung flüchtiger pulmonaler Infiltrate und Bronchiektasien gekennzeichnet.

Weiterhin existiert die Erkrankungsform der chronischen oder saprophytären Aspergillose, welche bei sekundärer Besiedlung von Bullae und Kavernen durch *Aspergillus* entsteht. Diese Bullae und Kavernen entstammen abgelaufenen destruierenden Lungenerkrankungen wie beispielsweise COPD, Tuberkulose, Sarkoidose oder *Pneumocystis carinii* Pneumonie. Im Fall der chronischen Aspergillose wird lediglich Zelldetritus saprophytär kolonisiert, während vitales Gewebe nicht oder nur minimal befallen wird. Oft bildet sich ein Fungusball aus

Hyphen und Fibrin (Aspergillom, Mycetom), der typischerweise beweglich ist und seine Lage abhängig von der Körperposition ändert. Bei chronisch infektiöser Symptomatik oder Hämoptysen ist die chirurgische Exzision indiziert. Das Hauptrisiko, ein Aspergillom zu entwickeln, besteht in der Existenz von Höhlen im Lungenparenchym.

Schließlich wird die *invasive pulmonale Aspergillose (IPA)* als eigene Krankheitsform beschrieben. Diese typische opportunistische Erkrankung ist durch Befall und Zerstörung von vitalem Lungengewebe mit Ausbildung einer nekrotisierenden Pneumonie gekennzeichnet. Je stärker die Immunsuppression ausgeprägt ist, desto fulminanter verläuft die IPA und umso weniger klinische Symptome lassen sich finden. Nach Art einer Sepsis kann sich der Aspergillus von den Lungen auf prinzipiell alle anderen Organe des Körpers ausbreiten. Häufig entwickeln sich dabei Meningitiden, Hirnabszesse, Endokarditiden oder werden Leber und Auge befallen. Die Lungen sind das am weitaus häufigsten betroffene Organ, wobei mindestens zwei Typen von invasiver Lungenaspergillose unterschieden werden:

- Die Form der *nekrotisierenden Bronchopneumonie* kann sich aus einer Aspergillusbronchitis entwickeln und beginnt mit einem multifokalen Befall der terminalen Atemwege durch Aspergillus, wobei sich kleine Entzündungsherde von 1 bis 2 mm bilden, die zentral nekrotisieren und zu Höhlen einsmelzen. Diese Nekrosen sind von einem Infiltrat aus Aspergillushyphen und Leukozyten mit Ödem umgeben. Durch Arrosion von Blutgefäßen kann es ringförmig in das Infiltrat einbluten. Außerdem können die kleinen Herde zu größeren Infiltraten konfluieren und dann durch Einsmelzen zu Höhlen mit Nekroseball werden.
- Der *hämorrhagische Lungeninfarkt* stellt eine weitere invasive Manifestationsform dar. Hierbei befällt Aspergillus das Parenchym unter Produktion von Toxinen, die in das Gewebe diffundieren und dort zu Nekrosen führen. Es entsteht ein relativ umschriebener, rundlicher Herd mit blassem Zentrum, der Nekrose, und fakultativ ein hämorrhagischer Randsaum, wenn es in dieses Infiltrat einblutet. Im anderen Fall dominiert die Invasion und der Verschluß von kleinen bis mittleren Lungenarterien durch Aspergillushyphen, ähnlich einem thrombembolischen Verschluß. Dann entsteht eine unscharf begrenzte keilförmige, pleuraständige Verschattung im Sinne eines hämorrhagischen Infarktes. In beiden Fällen entsteht, bedingt durch die Aspergillustoxine und die Ischämie, beim thrombembolischen Verschluß eine Koagulationsnekrose im Lungenparenchym. Wird die Nekrose weiter von Aspergillus besiedelt, schmilzt sie ein. Bei Vorhandensein eines ausreichenden abwehrbedingten Entzündungssaums an der Grenze zum nicht befallenen Lungengewebe, trennt sich die Nekrose vom gesunden Parenchym und es entsteht eine Luftsichel

und später bei Drainage des Detritus in einen Bronchus eine Höhle. Diese Konstellation gilt deshalb als Zeichen einer sich bessernden Immunitätslage.

- Bei der seltenen *obstruktiven Bronchitis* (obstruktive bronchiale Aspergillose = OBA) bilden sich im Lumen der Atemwege Pfropfen aus Pilzhyphen, Schleim und nekrotischem Epithel und rufen reversible Obstruktionen hervor. Desweiteren kommt es zu einer ulzerierenden Entzündung der Bronchialwände und einer peribronchialen Entzündung des Lungenparenchyms. Abhängig vom Autor wird die OBA der IPA zugeordnet bzw. als eigene Entität behandelt [19, 20, 21, 22, 23, 24].

### 1.2.5 Invasive pulmonale Aspergillose bei immunsupprimierten Patienten

Die invasive Aspergillose zählt zu den opportunistischen Infektionen, da sie sich in der Regel erst durch die geschwächte Abwehr des Patienten klinisch manifestiert. Zusätzlich hängt der Krankheitsverlauf wesentlich von der Schwere und Art der immunologischen Störung ab.

Initial, bei lokaler Abwehrschwäche des Respirationstraktes, kolonisiert *Aspergillus* saprophytär die Schleimhaut des Respirationstraktes. Im Verlauf kann er abhängig von seiner Virulenz und der Abwehrlage des Menschen mit Hilfe von Enzymen in das Gewebe eindringen, d.h. invasiv werden. *Aspergillus* produziert eine Vielzahl von Enzymen wie Phospholipasen, Proteasen und Gliotoxin, die als Virulenzfaktoren diskutiert werden. Außerdem besitzt er Mechanismen, um sich vor der körpereigenen Abwehr zu schützen, indem er beispielsweise Sauerstoffradikale abbaut.

Abgesehen von einzelnen Fällen massiver Keimexposition, bei denen es zu einer akuten, diffusen und selbstlimitierenden Pneumonie kam, tritt diese Erkrankung bei physiologischer Immunabwehr nicht auf. Von Erkrankungen bei Tieren ist bekannt, daß *Aspergillus* aber auch primär pathogen zu Erkrankungen führen kann [18].

Der Pilz kolonisiert und invadiert also bevorzugt bei Menschen mit gestörter Immunabwehr und in vorgeschädigtem Lungengewebe. Durch die Zunahme der Zahl invasiver Eingriffe und durch aggressivere Therapien mit resultierender Abwehrstörung in den letzten 20 Jahren lässt sich die gestiegene Zahl der invasiven Aspergillose erklären [25, 26, 27].

Sie ist eine gefürchtete Komplikation bei iatrogener Immunsuppression nach Organtransplantationen besonders von Lunge, Herz und Knochenmark oder bei immunsuppressiver Therapie von Autoimmunerkrankungen wie dem systemischem Lupus erythematodes. Andere Ursachen sind chronisch granulomatöse Erkrankungen beispielsweise die fortgeschrittene Sarkoi-



dose sowie angeborene oder erworbene Immundefekte wie die „Severe combined immunodeficiency“ und der Alkoholismus [18].

#### 1.2.6 Invasive pulmonale Aspergillose bei HIV-Infektion

Die Abwehr von inhalierten Aspergillus-Konidien erfolgt durch phagozytierende Monozyten und ortsständige Makrophagen. Die größeren Hyphen werden extrazellulär durch Enzyme der neutrophilen Granulozyten, aber auch der Monozyten und Makrophagen und durch Komplement-aktivierte Prozesse abgetötet. Zusätzlich wurden Hinweise gefunden, daß die T-Zellen eine Funktion bei der Bekämpfung der chronischen invasiven Aspergillose übernehmen [18]. Bei der HIV-Infektion sind die T-Helferzellen in ihrer Zahl gemindert und in ihrer Funktion gestört. Über Zytokine verstärken sie die Phagozytoseaktivität von neutrophilen Granulozyten und Monozyten, wodurch sich die verminderte fungizide Wirksamkeit dieser Zellen bei HIV-Infektion erklärt [1].

Charakteristischerweise erkranken HIV-infizierte Patienten erst im späten AIDS-Stadium an IPA. Das Erkrankungsrisiko ist besonders hoch, wenn weitere disponierende Faktoren hinzutreten:

- CD4-Zellzahlen  $< 50 / \mu\text{l}$
- Neutrophile Granulozyten  $< 500 / \mu\text{l}$  für  $> 10$  Tage
- Vorgehende Therapie mit Kortikosteroide für mehr als 7 Tage
- Vorgeschädigte Lunge
- Langfristige Therapie mit Breitspektrumantibiotika und häufiger Wechsel
- Rauchen von Marijuana

Neutropenien werden typischerweise durch Zytostatika hervorgerufen, beispielsweise um ein Kaposi-Sarkom mit Organbefall zu behandeln. Aber auch durch Gabe von Ganciclovir zur Therapie der disseminierten Zytomegalie-Infektion und durch Zidovudine (Azidothymidin), einem antiretroviralen, häufig in der HIV-Therapie verwendeten Nukleosid-Analogon kann eine Neutropenie entstehen.

Die Kortikosteroide stören die Funktion der Makrophagen, Monozyten und neutrophilen Granulozyten für die Abwehr der Aspergilluskonidien und -hyphen [28, 29].

Eine vorgeschädigte Lunge entsteht durch vorausgehende oder gleichzeitig bestehende Lungenerkrankungen. Das sind vor allem opportunistische Lungeninfektionen wie Cytomegalievirus-Pneumonie, Pneumocystis carinii-Pneumonie, Lungentuberkulose oder ein pulmonales

Kaposi-Sarkom, denen beispielsweise die Schädigung der pulmonalen Makrophagenfunktion zugeschrieben wird [28, 30].

Weiterhin wird das Rauchen von Marijuana als prädisponierender Faktor angesehen, da mit dem Rauch häufig gleichzeitig Aspergillus-Konidien eingeatmet werden, die in dem getrockneten Pflanzenmaterial enthalten sind [18, 23, 31, 32].

### 1.2.7 Prophylaxe der invasiven pulmonalen Aspergillose

Eine präventive Filterung der Raumluft und die Beseitigung von potentiell Pilz-haltigen Gegenständen wie zum Beispiel Blumentöpfen oder Pfefferstreuern aus der Umgebung des Immunsupprimierten, wie es auf onkologischen Stationen praktiziert wird, findet bei HIV-Patienten auch bei Risikofaktoren keine Anwendung. Ihre konsequente Durchführung würde einen hohen Aufwand bedeuten, der bisher nur in begrenzten Zeiträumen bei stationären Aufhalten möglich wäre.

Der vollständige Schutz durch eine medikamentöse Prophylaxe beispielsweise in Form von Itraconazol oder Amphotericin B konnte bisher nicht erreicht werden und wäre angesichts der niedrigen Prävalenz der IPA bei HIV-Patienten möglicherweise prognostisch nicht effektiv. Die Entwicklung von Impfstoffen für die IPA wäre wünschenswert. Allerdings wird diese für die nahe Zukunft für nicht sehr wahrscheinlich gehalten [18].

### 1.2.8 Therapie der invasiven pulmonalen Aspergillose

Da eine kurzfristige Immunrestitution bei einer HIV-Infektion nicht zu erwarten ist, endet die unbehandelte IPA in fast allen Fällen tödlich. Bei der Behandlung hängt der Erfolg entscheidend von einer frühzeitigen Therapie ab. Leider beträgt die Überlebensrate selbst dann nicht mehr als 50%.

Zur akuten Behandlung der IPA wird Amphotericin B als Standardmedikation verwendet. Es wird intravenös in möglichst maximaler Dosis für mindestens 14 Tage verabreicht. Bei eingeschränkter Nierenfunktion wird die Darreichungsmenge reduziert. Eine Kombination mit Flucytosin oder Rifampicin ist möglich. In der Regel wird diese Behandlung bis zum sicheren Rückgang der Erkrankung beibehalten und anschließend auf eine Erhaltungstherapie mit Itraconazol gewechselt.

Alternativ kann die orale Ersttherapie mit Itraconazol unter Blutspiegelkontrolle erwogen werden, welches eine ähnliche Wirksamkeit wie Amphotericin hat. Eine Interaktion von Itraconazol mit Proteaseinhibitoren und die bei HIV-Infektion häufig zutreffende Störung der enteralen Resorption limitieren jedoch den Einsatz. Erste klinische Erfahrungen mit intravenös verabreichbarem Itraconazol zeigen vergleichbare Erfolge zu Amphotericin und erweitern die Therapieoptionen bei IPA [33]. Inzwischen konnte auch eine vergleichbar gute Wirksamkeit von Voriconazol bei IPA nachgewiesen werden [31]. Als weiteres Alternativmedikament bietet sich das liposomale Amphotericin an, welches eine geringere Nephrotoxizität zeigt und deshalb in höherer Dosierung als konventionelles Amphotericin verwendet werden kann. Der hohe Preis limitiert jedoch die breite Anwendung. Auch die Empfindlichkeit der Erregerspezies kann für die verschiedenen Antimykotika ermittelt werden [34, 35, 36, 37].

Für die anschließende Suppressionstherapie sowie für die Prophylaxe wird in der Regel Itraconazol zum Teil über Monate eingesetzt.

Bei umschriebenem, unifokalem Lungenbefall oder bei Hämoptysen kann eine chirurgische Exzision des Lungenherdes nach vorausgehender Embolisation oder eine transthorakale Drainage bei peripherer Lungenherdlage zusätzlich zur Chemotherapie indiziert sein [38, 39].

Zur Wirksamkeit von Zytokinen wie dem Granulozyten stimulierenden Faktor oder gamma-Interferon werden Studien durchgeführt [18].

### 1.3 Klinische Diagnostik der invasiven pulmonalen Aspergillose

#### 1.3.1 Klinische Symptome

Die Symptome der IPA treten verzögert auf, sind variabel und entsprechen unspezifisch denen einer Pneumonie. Sehr oft finden sich Fieber, gewöhnlich trockener Husten, Dyspnoe und atemabhängiger pleuritischer Schmerz. Selten, besonders wenn sich Höhlen im Lungenparenchym gebildet haben, können sich schwere Hämoptysen ereignen. Im Frühstadium sind sie Zeichen eines hämorrhagischen Infarktes und später Ausdruck der Ruptur eines mykotischen Aneurysmas.

Wenn prädisponierende Faktoren für die IPA vorliegen, sollte die Verdachtsdiagnose der IPA gestellt werden. Zu diesen Faktoren zählen die oben erwähnten Risikofaktoren und die Erkrankung an einer IPA in der Vorgeschichte. Die Verdachtsdiagnose wird erhärtet, wenn an-

dere Pneumonien an Hand einer Prophylaxe oder durch eine suffiziente, aber erfolglose Therapie weitgehend ausgeschlossen werden können.

### 1.3.2 Erregernachweis

Ein Nachweis des Erregers wird immer angestrebt und gilt als diagnostischer Goldstandard. Die Untersuchungsmaterialien sind jedoch durch die Präsenz des Pilzes in der Mundhöhle, auf der Haut und im Labor leicht zu kontaminieren. Abhängig vom Ort ihrer Entnahme sind die Proben deshalb verschieden aussagekräftig. Eine IPA wird als gesichert angesehen, wenn die typischen vitalen Aspergillus-hyphen im Nativpräparat sichtbar sind und zusätzlich Aspergillus angezüchtet werden konnte. Die Präparate werden durch transthorakale, offene thorakale, transbronchiale oder autopsische Biopsie der Lungenherde gewonnen. Ähnlich hoch angesehen ist die Mikroskopie einer bronchoalveolären Lavage (BAL).

Die Diagnose IPA ist wahrscheinlich, wenn Aspergillus wiederholt aus einer bronchoalveolären Lavage oder aus provoziertem Sputum kultiviert werden konnte. Die Spezifität der Methode steigt mit Coexistenz zusätzlich richtungsweisender klinischer und radiologischer Befunde. Nur geringe Aussagekraft hat der Erregernachweis im Sputum [29, 40, 41].

Molekularbiologische Methoden für den Nachweis von Aspergillusantigenen, die beispielsweise der Detektion der Galaktomannase oder des D-Glucan aus Aspiratflüssigkeiten oder Blut dienen, werden als sehr sensitives Screening bisher lediglich bei hämatologischen Patienten im Rahmen von Studien angewendet [42].

### 1.3.3 Serologische Diagnostik

Der Nachweis von Aspergillus-Antikörpern wurde auch bei HIV-Patienten testweise durchgeführt. Wegen des hohen Anteils an falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen wird die Aussagekraft für das Vorliegen einer klinisch manifesten Aspergillose jedoch niedrig eingeschätzt [17].

## 1.4 Radiologische Diagnostik der invasiven pulmonalen Aspergillose

Nur die frühzeitige Behandlung auch schon im Verdachtsfall bietet die Chance der Heilung der IPA. Doch der Nachweis von Erregern gelingt oft erst spät, wenn zum Beispiel fortschrittene Lungenherde Anschluß an die Bronchien gewinnen. Zusätzlich präsentiert sich die Klinik bei Immunsupprimierten spärlich und spät im Krankheitsverlauf. So kommt den radiologischen Verfahren insbesondere im Frühstadium der IPA eine große Bedeutung zu.

#### 1.4.1 Konventionelle Röntgendiagnostik

Im konventionellen Röntgenthorax zeigen sich in der Frühphase flau alveoläre Fleckschatten, die im Verlauf der Erkrankung zu unscharfen Rundherden von etwa 2 bis 10 cm Größe verschmelzen und singulär, häufiger jedoch multilokulär auftreten. Normalerweise nimmt dieser Prozeß einige Tage, bei HIV-infizierten Patienten aber auch Monate in Anspruch. Diese Rundherde liegen typischerweise in der Lungenperipherie und häufig im Oberfeld. Bildet sich ein hämorrhagischer Infarkt, zeigt sich typischerweise eine keilförmige pleuraständige Verschattung. Wenn die Herde einsmelzen und Kontakt mit einem Bronchus erhalten, werden dickwandige Höhlen sichtbar. Diese Höhlen können sich leer darstellen, wenn sie sich komplett in den Bronchus entleert haben. Sie können aber auch Nekrosereste enthalten, die von einer Luftsichel umgeben sind. Die Höhlenbildung wird als Ausdruck einer sich bessern- den immunologischen Situation angesehen.

Gelegentlich tritt ein begleitender Pneumothorax oder Pleuraerguß auf. Als weitere Variante können sich die einzelnen Fleckschatten zu beidseitigen alveolären Infiltraten im Sinne eines diffusen pulmonalen Befalls ausbreiten. Im Fall der obstruktiven Bronchitis (OBA) entwickeln sich beidseits alveoläre Infiltrate meist der Unterfelder. Sie entsprechen Atelektasen, die durch vorübergehende Bronchialverschlüsse ausgelöst werden [24, 43].

Die radiologischen Merkmale der invasiven pulmonalen Aspergillose sind:

- Lokalisierte Fleckschatten
- Rundherd
- Keilförmiges pleuraständiges Infiltrat
- Höhle mit Nekrose und Luftsichel oder leer
- Beidseits diffus alveoläre Fleckschatten meist im Unterlappen

#### 1.4.2 Computertomographie

Eine CT-Untersuchung sollte innerhalb von 24 Stunden nach Stellen der Verdachtsdiagnose IPA durchgeführt werden.

Für frühe Veränderungen stellt die CT, insbesondere die HRCT, die sensitivste Technik dar und ermöglicht so eine empirische antimykotische Therapie. Ziel einer frühen Therapie ist das Verhindern von größeren konsolidierten Infiltraten [44]. Leider wird die CT bei HIV-Patienten selten durchgeführt.

Zum einen werden die Fleckschatten, Rundherde und pleuraständigen keilförmigen Infiltrate früher erkannt. Zum anderen ermöglicht die CT die Darstellung des typischen Halo, einer ringförmigen Milchglasverschattung, die den Rundherd umgibt und durch periphere Einblutung oder Entzündung mit zentraler Nekrotisierung entsteht. Auch die schmale Luftsichel infolge der Einschmelzung ist früher sichtbar und ebenfalls sehr charakteristisch [42].

Zum Abgrenzen der Aspergillose gegenüber anderen Differenzialdiagnosen und für die Lokalisation bei Punktionsplanung ist die CT die beste Technik [44].

#### 1.5 Differenzialdiagnosen der invasiven pulmonalen Aspergillose

Wenn es bei einem HIV-infizierten Patienten zu einer pulmonalen Erkrankung kommt, haben die klinischen Symptome einen richtungsweisenden, aber unsicheren Charakter. Beispielsweise präsentiert sich die *Pneumocystis carinii* Pneumonie mit schleichendem Beginn, trockenem Husten und Belastungsdyspnoe. Hingegen ist eine bakterielle Pneumonie durch einen akuten Verlauf mit hohem Fieber und Auswurf gekennzeichnet. Die Symptome vermindern sich jedoch mit zunehmender Immunsuppression und sind variabel.

Die CD4-Zellzahl stellt ein weiteres bedeutendes diagnostisches Kriterium dar. Unterhalb von 400 CD4-Zellen /  $\mu$ l finden sich gehäuft bakterielle Pneumonien und Tuberkulosen. Sinkt die Zahl unter 200 Zellen /  $\mu$ l, muß mit dem Auftreten von PCP, atypischen pulmonalen Mykobakterien und Malignomen wie dem pulmonalen Kaposi-Sarkom gerechnet werden.

Zusätzliche Informationen liefert die vorherige Einnahme von medikamentösen Prophylaxen, welche beispielsweise bei der Behandlung von *Pneumocystis carinii* verbreitet sind. Auch die Herkunft und die Lebensumstände beeinflussen die Art der Infektion. So haben drogenabhängige und obdachlose HIV-infizierte Patienten ein höheres Risiko an bakteriellen Pneumonien

oder pulmonalen Tuberkulosen zu erkranken. Homosexuelle sind hingegen mit statistisch höherer Wahrscheinlichkeit von einem Kaposi-Sarkom betroffen [5].

Veränderungen der radiomorphologischen Erscheinung abhängig von der CD4-Zellzahl erschweren besonders bei der pulmonalen Tuberkulose die Diagnose. Desweiteren differiert die Prävalenz der pulmonalen Erkrankungen in den verschiedenen Ländern, so findet sich beispielsweise die Lungentuberkulose viel häufiger in Entwicklungs- als in Industrieländern. Außerdem existieren endemische Erkrankungen wie die pulmonale Histoplasmose in den USA [45, 46, 47].

## 1.6 Ziel der ROC-Studie

Aufgabe der vorliegenden Untersuchung ist die Evaluierung der diagnostischen Wertigkeit des p.a. Röntgenthorax und der dazugehörigen Klinik für die korrekte differenzialdiagnostische Unterscheidung der pulmonalen invasiven Aspergillose von anderen pulmonalen Erkrankungen bei HIV-infizierten Patienten.

Hierzu soll die Bedeutung des konventionellen Röntgenbildes für die Diagnosestellung des Radiologen und die Bedeutung der klinischen Angaben für die Einschätzung des Internisten untersucht werden. Weiterhin interessiert die Frage, inwieweit das Röntgenbild die Diagnose des Klinikers und wie die klinische Information die Entscheidung des Radiologen verbessert. Es sollen somit die diagnostische Leistung des konventionellen Röntgenbildes und die zusätzliche Bedeutung klinischer Parameter für die Diagnose des qualifizierten Radiologen evaluiert werden. Entsprechend interessiert, welche diagnostische Leistung mit Hilfe der klinischen Information erreicht werden kann und zusätzlich welchen Einfluß das Röntgenbild auf die Entscheidung des spezialisierten Internisten hat.

Bezüglich der radiologischen Deskriptoren wird die Erkennbarkeit der einzelnen IPA-Pathologien im Röntgenbild untersucht. Der Anteil dieser Deskriptoren an der Diagnose soll ermittelt werden. Weiterhin interessiert die Abgrenzbarkeit der IPA-Pathomorphologien von den Pathomorphologien der typischen pulmonalen Differenzialdiagnosen bei HIV. Umgekehrt sollen die Differenzialdiagnosen hinsichtlich ihrer radiologischen Unterscheidbarkeit von der IPA evaluiert werden.

Aus den Ergebnissen der ROC-Studie sollen Schlußfolgerungen für die Diagnose der IPA bei HIV-Infektion gezogen werden. Dazu soll die Beurteilung der aktuell gängigen Praxis im diagnostischen Vorgehen gehören und im weiteren Verlauf sollen Konsequenzen, die sich bei

der Auswertung der Studie ergeben, auf das diagnostische Vorgehen bei HIV-Infektion angewandt werden. Das betrifft weitere bildgebende Verfahren, sowie die Notwendigkeit interdisziplinärer Zusammenarbeit der medizinischen Fachrichtungen und die Möglichkeiten der medizinischen Fortbildung.

Für die Erstellung der ROC-Studie wurden Röntgen-Thoraxbilder in posterior-anteriorer Projektion und die dazugehörigen klinischen Angaben verwendet. Damit auch internationale Experten für Aspergillose an der Studie teilnehmen können, soll das Bearbeiten der ROC-Fälle selbstständig auf einem transportablen Speichermedium erfolgen.



## **2. Methodik**

### **2.1 Studiendesign**

Um die diagnostische Leistung des konventionellen Röntgenbildes der Lunge und der klinischen Information für die Diagnose der invasiven pulmonalen Aspergillose bei HIV-infizierten Patienten zu ermitteln, wurde eine Studie im ROC-Design durchgeführt. Hierzu wurden die Fälle von 50 Patienten mit HIV-Infektion zu einer html-basierenden Präsentations-CD-ROM zusammengestellt. Diese CD-ROM bestand aus zwei Teilen mit jeweils den selben 50 Patienten.

Die für die Fälle der CD-ROM verwendeten Patienten befanden sich entsprechend der CD-Klassifikation im Stadium AIDS und zeigten die klinischen Symptome einer Pneumonie. Die eine Hälfte der Patienten (n=25) litt an einer IPA, die andere Hälfte (n=25) unter einer konkurrierenden, AIDS-charakterisierenden Lungenerkrankung.

Die Fälle der CD-ROM waren dazu bestimmt, von Radiologen und Internisten gelesen und bearbeitet zu werden. Dabei umfasste die CD-ROM für die Radiologen im ersten Teil lediglich die Röntgenthoraces der Patienten und im zweiten Teil die Röntgenbilder mit ihrer dazugehörigen klinischen Information. Die CD-ROM für die Internisten bestand im ersten Abschnitt aus der klinischen Information über die 50 Patienten und im zweiten Teil aus den gleichen klinischen Angaben mit den entsprechenden Röntgenthoraces. Die klinischen Texte zu den Patienten waren für Radiologen und Internisten identisch.

Das bedeutet, die Radiologen, die an der Studie teilnahmen, trafen im ersten Teil der Studie ihre diagnostischen Entscheidungen zu den Patienten auf der Basis lediglich der Röntgenthoraces und im zweiten Teil mit Hilfe zusätzlicher klinischer Informationen. Die die CD-ROM bearbeitenden Kliniker stellten ihre Diagnosen im ersten Teil der Studie unter Beschränkung auf die klinischen Angaben und im zweiten Teil unter zusätzlicher Verwendung der konventionellen Röntgenthoraces.

Für die Bearbeitung der CD-ROM sollte für jeden Patienten die Frage nach der Sicherheit für das Vorliegen einer IPA beantwortet werden und diese Sicherheit mit Hilfe einer fünfstufigen Konfidenzskala kodiert werden. Diese Skala reichte von „(fast) sicher IPA“ (5) bis „(fast) sicher keine IPA“ (1). Außerdem sollten die radiologischen Pathomorphologien, die relevant für die radiologische Diagnose waren, inklusive ihres prozentualen Anteils an der Entscheidung genannt werden. Zur Vorlage wurde eine Liste von radiologischen Deskriptoren

verfasst, welche die Begriffe für die radiologischen Pathologien vereinheitlichen und definieren sollte.

Zur Dokumentation der diagnostischen Entscheidungen lagen den Studienteilnehmern Evaluationsbögen vor, in welche die Diagnosen eingetragen wurden. Diese Lösungen bildeten die Grundlage der ROC-Analyse.

Die Reihenfolge der Patienten der CD-ROM wurde mittels einer Zufallstabelle für die verschiedenen Studienteile randomisiert. Um Lerneffekte beim Bearbeiten des zweiten Studienteils zu umgehen, wurde eine etwa dreiwöchige Pause zwischen der Bearbeitung des ersten und zweiten Teils empfohlen.

Die Betrachtungszeit der Bilder wurde nicht limitiert. Zum Erzielen möglichst gleicher Auswertebedingungen für alle Beobachter wurden bestimmte Bildschirmeinstellungen vorgegeben. Bedingungen wie die Raumhelligkeit oder die Tageszeit zur Bearbeitung der CD-ROM wurden vom Teilnehmer individuell bestimmt. Das Design der Fall-CD-ROM war darauf ausgerichtet, daß die Beobachter sie eigenständig bearbeiten konnten. Bei sieben der acht Radiologen und bei vier der acht Internisten wurde die Protokollierung der Ergebnisse von einer zweiten Person vorgenommen, die übrigen Teilnehmer bearbeiteten die CD-ROM ohne Protokollierer.

#### 2.1.1 Teilnehmer der ROC-Studie

Die Fall-CD-ROM wurde von acht mit HIV und Aspergillose erfahrenen Radiologen und acht ebenso erfahrenen Infektiologen und Onkologen bearbeitet. Diese Teilnehmer stammten aus Deutschland (Berlin), Frankreich, den Niederlanden, Großbritannien und den Vereinigten Staaten von Amerika.

Eine der Schwierigkeiten der Studie bestand darin, mit der Aspergillose erfahrene Teilnehmer für die Bearbeitung der Fälle zu gewinnen, denn es setzte in der Regel die Arbeit in einem Behandlungszentrum für HIV-Infektionen oder onkologische Erkrankungen voraus, um mit dieser seltenen Diagnose häufiger konfrontiert worden zu sein. Deshalb rekrutierten sich die Studienteilnehmer aus verschiedenen Ländern. Hierzu musste allerdings der Transport des Studienmaterials insbesondere der Bilder über die großen Distanzen gewährleistet werden, wodurch die Entscheidung für die Erstellung einer auf HTML-Dateien basierenden CD-ROM fiel. Um zusätzlich das selbstständige Bearbeiten der Studien-CD-ROM zu ermöglichen, wurden die Fälle verknüpft und eine Anleitung zum Lösen der Fälle beigelegt.

### 2.1.2 Patienten der ROC-Studie

Für die ROC-Studie wurden 125 Patienten mit HIV-Infektion aus der Charité / Campus Virchow Klinikum (Berlin), dem Auguste-Viktoria-Krankenhaus (Berlin) und dem North Manchester General Hospital (Manchester, Großbritannien) retrospektiv ausgewertet. Von den hierbei ermittelten Patienten wurden 50 Fälle in die Studie eingeschlossen. Sie alle litten bereits an AIDS-definierenden Erkrankungen und konnten deshalb dem HIV-Stadium AIDS und der klinisch orientierten Kategorie C zugeteilt werden. Jeder dieser Patienten stellte sich mit akuten pulmonalen und allgemeinen Beschwerden im Krankenhaus vor und es bestand zumindest zeitweise der Verdacht auf eine IPA.

Bei einer Hälfte der 50 Patienten konnte tatsächlich eine IPA sicher oder wahrscheinlich diagnostiziert werden. Zur Sicherung der Diagnosen wurde der Goldstandard berücksichtigt, der den histopathologischen oder kulturellen Nachweis der IPA-Erreger aus primär sterilen Körpersekreten vorsieht. [40]. Da bei HIV-infizierten Patienten vergleichsweise wenig invasive Diagnostik durchgeführt wurde, mussten drei Fälle, in denen die Erregerdiagnostik aus Sputum bzw. provoziertem Sputum durchgeführt wurde, toleriert werden. Die Diagnosen der IPA-Patienten der Fall-CD-ROM wurden gesichert durch: Autopsie (n=2), Mikroskopie und Kultur einer transbronchial oder transthorakal gewonnenen Biopsie (n=9), Mikroskopie und Kultur einer bronchoalveolären Lavage (n=10), wiederholten kulturellen Nachweis aus durch bronchoalveoläre Lavage gewonnenen Proben ohne Nachweis anderer Keime (n=1), wiederholte Mikroskopie von provoziertem Sputum oder Sputum ohne Nachweis anderer Erreger (n=3). In Fällen, in denen Aspergillus lediglich im Sputum mikroskopiert werden konnte, wurde die erfolgreiche Therapie mit klinischer oder radiologischer Besserung innerhalb von drei Monaten zusätzlich zur Diagnosesicherung verwendet [1].

Das Vergleichskollektiv, die andere Hälfte der 50 Patienten litt an anderen pulmonalen opportunistischen Erkrankungen. Der prozentuale Anteil dieser Differenzialdiagnosen entsprach etwa der Verteilung pulmonaler Komplikationen bei AIDS-Patienten in Deutschland. Dazu zählten die Pneumocystis carinii Pneumonie (n=12), die bakterielle Pneumonie (n=10), die pulmonale Tuberkulose (n=1), die Pneumonie durch Mycobacterium avium intracellulare (n=1) und das pulmonale Kaposi-Sarkom (n=1). Auch diese Diagnosen wurden durch Erregernachweis aus der Bronchiallavage (n=21), aus der transbronchialen Biopsie (n=1) bzw. im Rahmen einer Obduktion (n=1) verifiziert bzw. die Diagnose wurde durch erfolgreiche Therapie ex juvantibus (n=1) bestätigt.

## 2.2 Erstellung der Fall-CD-ROM

### 2.2.1 Bildgewinnung und Bearbeitung der Klinik

Durch die retrospektive Auswertung der Patientenakten im Archiv der Infektiologie der Charité / Campus Virchow Klinikum (Berlin) und der internistischen Abteilung des Auguste-Viktoria-Krankenhauses (Berlin) wurden alle Patienten gesichtet, bei denen jemals ein Verdacht auf IPA bestand. Daraus konnten 19 gesicherte IPA-Fälle rekrutiert werden. Die anderen Patienten hatten meist lediglich Aspergillus-Antikörper oder mit Aspergillus kontaminierte Laborkulturen und litten stattdessen an einer anderen respiratorischen Komplikation bei HIV-Infektion. Die Fälle dieser Patienten wurden, wenn sie radiologisch, mikrobiologisch und klinisch geeignet waren, für die Differenzialdiagnosen verwendet. Die Daten von weiteren sechs IPA-Patienten wurden vom North Manchester General Hospital (UK) mit Röntgenthorax und klinischen Angaben zur Verfügung gestellt.

Die ausgewählten Röntgenthoraces wurden anonymisiert und mit einer Auflösung von 180 dpi digitalisiert, was zu Bildgrößen von 1200 x 1450 bis 1500 x 1750 Pixeln führte. Die Auswahl der Fälle und Röntgenbilder erfolgte mit dem Ziel, eine Normalverteilung hinsichtlich ihrer radiologischen und klinischen Ausprägung für die IPA und die Differenzialdiagnosen zu erreichen. Eine weitere Einschlußvoraussetzung war, daß Bild und Klinik zeitlich korrelierten. Da bei der Sichtung des Rohmaterials nur in einigen Fällen seitliche Aufnahmen und Thorax-Computertomogramme gefunden wurden, wurde auf ihre Verwendung für die ROC-Studie verzichtet.

Im weiteren Verlauf wurden die klinischen Angaben der Krankenakten zu kurzen, stichpunktartigen Texten verarbeitet, welche sich immer in Vorgeschichte, aktuelle Situation und die zeitliche Einordnung des verwendeten Thoraxbildes gliederten. Im Anamneseteil dieser Texte fanden relevante Informationen wie beispielsweise die Vorerkrankungen, die antiretrovirale Therapie, die medikamentösen Prophylaxen, die vorausgehenden Medikationen mit einer Bewertung des Therapieerfolges, sowie die Lebensumstände der Patienten ihren Platz. In der Regel wurden alle Angaben zeitlich eingeordnet. In den Absatz der aktuellen Klinik wurden Informationen über die CD4-Zellzahl, die körperlichen Untersuchungsbefunde, die bereits begonnenen Therapien und den Erfolg dieser Therapien aufgenommen. Zusätzlich wurde angegeben, ob das Thoraxbild des Patienten bei Aufnahme oder als Verlaufskontrolle erstellt wurde. Auf die genaue Benennung der Art der Antibiotika und ihrer Dosen wurde zugunsten der Übersichtlichkeit verzichtet. Um die Studienergebnisse von Radiologen und Internisten in

der Auswertung vergleichen zu können, standen beiden Untersuchergruppen dieselben klinischen Angaben zum Bearbeiten der Fälle zur Verfügung. Infolge der internationalen Auswahl der Studienteilnehmer wurde die Fall-CD-ROM in englischer Sprache verfasst.

Da es in der ROC-Studie um die Existenz, den Charakter und die Interpretation einer radiologischen Läsion, nicht aber um ihre Lokalisation geht, wurde der Ort der Pathologie zu jedem einzelnen Fall vorgegeben. So sollte sichergestellt werden, daß der Untersucher keine andere Struktur, als die gefragte Läsion zur Diagnosestellung heranzog. Das war insbesondere in den Fällen nötig, in welchen vorhergehende Lungenerkrankungen zu parenchymalen Residuen wie Fibrosierungen oder zu Lymphadenopathien geführt hatten. In sehr ausgeprägten Fällen wurde ein kurzer Kommentar beispielsweise „additional finding: lymphadenopathy from non-Hodgkin's lymphoma“ oder „additional finding: right upper field old cavitation“ beigefügt.

### 2.2.2 Aufbau der Fall-CD-ROM

Die Fall-CD-ROM wurde im HTML-Format verfasst, da dieses Format sowohl mit einem Windows-PC als auch mit einem Macintosh-PC gelesen werden kann, da die dazu notwendigen Web-Browser wie Netscape Communicator und Internet Explorer sehr verbreitet und auf nahezu jedem Internet-fähigem Computer verfügbar sind. Die Röntgenbilder wurden als GIF-Dateien in die HTML-Dateien integriert.

Außerdem wurden die einzelnen Fälle durch Links verknüpft, wodurch das Navigieren durch die Fälle der CD-ROM erleichtert wurde. Durch Klicken beispielsweise des Buttons „Case 01“ gelangten die Teilnehmer zum 1. Fall und konnten sich über den Button „next patient“ nacheinander zu allen 50 Fällen navigieren. Auch das Zurückbewegen zum vorhergehenden Patienten über den Button „previous patient“ oder zur Startseite war möglich. Die Abb. 2-1 zeigt exemplarisch einen aus Röntgenthorax und klinischem Text bestehenden Fall der CD-ROM inklusive der Navigationsbuttons.

## CASE 16:

### History:

- 11/86 pneumocystis carinii pneumonia
- 03/87 cutaneous Kaposi's sarcoma
- 08/88 disseminated infection of mycobacterium avium intracellulare
- 07/88- 06/89 ganciclovir treatment for cytomegalovirus retinitis

### Clinical features (07/89):

- 0 helper T4 lymphocytes/ $\mu$ l, neutropenia
- productive cough with purulent expectoration
- despite antibacterial therapy for 3 weeks cough and general condition worsening

### Chest radiograph at admission 07/89:



[previous patient](#)

[overview](#)

[next patient](#)

Abb. 2-1: Exemplarischer Fall der CD-ROM mit klinischer Information, Röntgenthorax und Buttons zur Navigation



**Invasive Pulmonary Aspergillosis in HIV - ROC-Study**  
**Charité, Campus Virchow-Klinikum, Berlin**  
**Evaluation of CLINICS AND CHEST X-RAY**

<a href="#">Case 01</a>	<a href="#">Case 11</a>	<a href="#">Case 21</a>	<a href="#">Case 31</a>	<a href="#">Case 41</a>
<a href="#">Case 02</a>	<a href="#">Case 12</a>	<a href="#">Case 22</a>	<a href="#">Case 32</a>	<a href="#">Case 42</a>
<a href="#">Case 03</a>	<a href="#">Case 13</a>	<a href="#">Case 23</a>	<a href="#">Case 33</a>	<a href="#">Case 43</a>
<a href="#">Case 04</a>	<a href="#">Case 14</a>	<a href="#">Case 24</a>	<a href="#">Case 34</a>	<a href="#">Case 44</a>
<a href="#">Case 05</a>	<a href="#">Case 15</a>	<a href="#">Case 25</a>	<a href="#">Case 35</a>	<a href="#">Case 45</a>
<a href="#">Case 06</a>	<a href="#">Case 16</a>	<a href="#">Case 26</a>	<a href="#">Case 36</a>	<a href="#">Case 46</a>
<a href="#">Case 07</a>	<a href="#">Case 17</a>	<a href="#">Case 27</a>	<a href="#">Case 37</a>	<a href="#">Case 47</a>
<a href="#">Case 08</a>	<a href="#">Case 18</a>	<a href="#">Case 28</a>	<a href="#">Case 38</a>	<a href="#">Case 48</a>
<a href="#">Case 09</a>	<a href="#">Case 19</a>	<a href="#">Case 29</a>	<a href="#">Case 39</a>	<a href="#">Case 49</a>
<a href="#">Case 10</a>	<a href="#">Case 20</a>	<a href="#">Case 30</a>	<a href="#">Case 40</a>	<a href="#">Case 50</a>

**Guideline:**

1. please read each case once
2. make your diagnosis on this case
3. state your confidence in the presence of invasive pulmonary aspergillosis on the evaluation form

We would like to encourage you to employ the whole 5 point rating scale for your diagnoses.

**General comments on the chest radiographs:**

50 HIV-infected patients with the diagnosis of AIDS who present with clinical symptoms of an acute pulmonary disease:  
25 patients of whom have invasive pulmonary aspergillosis (IPA)  
25 patients of whom have other pulmonary complications in typical distribution:

- bacterial pneumonia
- pneumocystis carinii pneumonia (PCP)
- tuberculosis (Tb)
- pneumonia from mycobacterium avium complex (MAC)
- Kaposi's sarcoma

**Remarks on the screen display:**

possible screen display: 800 x 600 pixels (recommended) or 1024 x 768 pixels

**Acknowledgement:**

special thanks to the following persons for the opportunity to use their x-ray images and cases:

- D. Denning, M.D. (North Manchester General Hospital, University of Manchester, UK)
- F. Fobbe, M.D. (Auguste-Viktoria-Krankenhaus, Berlin, Germany)

Abb. 2-2: Startseite der Fall-CD-ROM mit Navigationsbuttons und einführenden Erläuterungen zur Studie

Den Fällen der CD-ROM war eine Startseite vorangestellt, die wesentliche Informationen für die Studienteilnehmer vor der Bearbeitung der CD-ROM lieferte und über die alle Fälle aufgerufen werden konnten (Abb. 2-2). Diese Einführung enthielt wichtige Details zur Zusammensetzung des Patientenguts, beispielsweise daß die Hälfte der Patienten unter einer IPA und die andere Hälfte unter anderen respiratorischen, Nicht-IPA-Komplikationen der HIV-Infektion litten und daß die Häufigkeitsverteilung der Differenzialdiagnosen in etwa den typischen Verhältnissen bei HIV in Deutschland entsprach.

Dem folgten Hinweise zum Bearbeiten der CD-ROM, wobei die Hauptaufgabe der Studienteilnehmer darin bestand, für jeden Fall der CD-ROM die Entscheidung zu treffen, wie sicher es sich dabei um eine IPA handelte. Schließlich wurden Bildschirmereinstellungen von 800 x 600 bzw. 1024 x 768 Pixeln empfohlen, da jene die Röntgenbilder optimal abbildeten.

## 2.3 Studienablauf

### 2.3.1 Studienablauf „Kliniker“

Die Fall-CD-ROM wurde durch acht Kliniker bearbeitet, die ihre Diagnose im Teil 1 lediglich mit Hilfe der klinischen Textinformation zu stellen hatten. Die Fälle waren mittels einer Zufallstabelle gemischt worden. Nach etwa dreiwöchiger Pause sollte der 2. Teil der Fall-CD-ROM bearbeitet werden, wobei die Fälle erneut zufällig angeordnet wurden, um die Erinnerung zu erschweren. Für die Entscheidung standen im Teil 2 sowohl klinische Informationen als auch der dazugehörige Röntgenthorax zu Verfügung.

Zusätzliches Interesse galt im Teil 2 den radiologischen Pathologien, die für den radiologischen Teil der Diagnose verantwortlich waren. Hierzu wurde eine Liste mit Vorschlägen für die Deskriptoren und dazugehörige Definitionen und Abkürzungen verfasst, welche zur Benennung verwendet werden sollten. Zu diesem Zweck verfügten die Evaluationsbögen über Spalten, in welche die betreffenden Pathologien inklusive ihrer prozentualen Wichtung an der radiologischen Diagnose eingetragen werden konnten.

### 2.3.2 Studienablauf „Radiologen“

Die acht Radiologen, die an der Studie teilnahmen, trafen ihre diagnostische Entscheidung in Phase 1 der Studie lediglich auf der Basis des Röntgenthoraxbildes und trugen die entsprechenden Ziffern der diagnostischen Entscheidungsskala in die „Evaluation form“ ein. Außerdem waren die jeweiligen radiologische Deskriptoren und ihr prozentualer Anteil an der Diagnose in die dafür vorgesehenen Spalten einzutragen. Auch die Bilder im Teil 1 wurden randomisiert präsentiert.

In Teil 2 erhielten die Radiologen sowohl das radiologische Bild als auch die entsprechende klinische Geschichte des Patienten. Die Fälle hatten die gleiche Anordnung, wie die Fälle im zweiten Teil der Fall-CD-ROM der Kliniker. Die Diagnose auf der Grundlage von Bild und Klinik war wieder verschlüsselt als Ziffer in den Evaluationsbogen von Teil 2 einzutragen. Auch die diagnostisch relevanten Deskriptoren wurden wieder dokumentiert. Analog zu den Klinikern wurde eine Pause von mindestens drei Wochen zwischen der Bearbeitung von Teil 1 und Teil 2 empfohlen.



### 2.3.3 Lösungsbögen

Für die drei Bearbeitungsabschnitte: Klinik, Bild, Klinik und Bild existierten 3 verschiedene Lösungsbögen, „evaluation forms“ (Abb.2-3). Diese Lösungsbögen bestanden aus einer Tabelle, in der die 50 Fälle aufgelistet waren. In der Tabelle des Lösungsbogens „text information only“ wurde die der Diagnose entsprechende Ziffer 1 bis 5 markiert.

Auf den für die Bearbeitung der Röntgenthoraces vorgesehenen Lösungsbögen „only images“ und „images plus information“ wurde für jeden Fall der CD-ROM der Ort der Pathomorphologie angegeben. Die rechte und linke Lunge waren dazu in Ober-, Mittel- und Unterfelder aufgeteilt worden. Diese Angaben sollten gewährleisten, daß die Diagnosen an Hand der richtigen Lungenpathologien gestellt wurden. Neben einer Spalte für die Diagnose standen weitere Spalten zur Verfügung, um die radiologischen Deskriptoren mit ihren Prozentanteilen aufzuführen. Die Summe der Prozentanteile der einzelnen Deskriptoren sollte bei jedem Fall 100% betragen. Auf allen Bögen war außerdem Raum für Kommentare gelassen worden.

### 2.3.3 Deskriptoren für die radiologischen Befunde

Zur Beschreibung der radiologischen Läsionen wurde eine Liste mit Deskriptoren, ihren Definitionen und Abkürzungen verfasst (Abb. 2-4). Sie war in Hauptläsion („lesion type“) und weiter charakterisierende Läsionen („modifiers“) untergliedert. Sie umfasste die relevanten röntgenmorphologischen Deskriptoren der IPA, doch wurden auch die Bildbefunde der Differenzialdiagnosen berücksichtigt. Mit Hilfe von „other“ bestand die Möglichkeit, daß der bearbeitende Teilnehmer der Studie eigene Begriffe zur Beschreibung der Röntgenmorphologie einbringen konnte.

Invasive Pulmonary Aspergillosis in HIV - ROC-Study (Charité, Campus Virchow-Klinikum, Berlin)

**EVALUATION FORM (page 1)**  
images plus information

name:

date:

	lesion field	categorical rating for IPA presence (see legend)	descriptor for diagnostic decision and percentual impact on diagnosis (see list)			comments (e.g. additional descriptor or other pathology)
			1 <sup>st</sup> descriptor & percentage	2 <sup>nd</sup> descriptor & percentage	3 <sup>rd</sup> descriptor & percentage	
example	R upper field	2	CV 50%	R 30%	O 20%	O: calcification
case 01	R upper field					
case 02	L middle, lower fields					
case 03	L lower field					
case 04	R,-L middle fields					
case 05	R,-L middle fields					
case 06	R upper field					
case 07	R,-L lower fields					
case 08	R,-L middle,- lower fields					
case 09	R middle,- upper fields					
case 10	R middle field					
case 11	R upper,-lower fields					
case 12	L lower field					

case 23	R,-L middle,- lower fields					
case 24	L upper field					
case 25	all fields					

Legend for confidence in the presence of IPA:

- 1 negative: almost definitely not IPA
- 2 probably negative: probably not IPA
- 3 intermediary: possibly IPA
- 4 probably positive: probably IPA
- 5 positive: almost definitely IPA

Abb. 2-3: Ausschnitt eines Lösungsbogens für Teil 2 der Fall-CD-ROM

## WORKING DEFINITIONS OF IMAGING FINDINGS IN HIV-PATIENTS WITH PULMONARY COMPLICATIONS

code	definition	description
<b>Lesion types</b>		
AP	<b><u>L</u>ymph<u>a</u>denopathy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>unilateral or bilateral, hilar and mediastinal</li> </ul>
BO	<b><u>B</u>ilateral <u>O</u>pa<u>c</u>ity</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>diffuse alveolar or interstitiell infiltrates</li> <li>in IPA patchy opacity affecting both lower fields</li> </ul>
C	<b><u>C</u>onsolidation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>normally aerated lung is replaced by tissue density material without anatomic distortion of the lung</li> <li>fokal, multifokal infiltrates</li> <li>lobar, segmental, subsegmental size</li> </ul>
CI	<b><u>C</u>luster of small nodules</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>grouping of small nodules</li> <li>nodules &lt;1cm in diameter</li> </ul>
Gg	<b><u>G</u>round glass Opacification</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>area with slight hyper-attenuation</li> <li>underlying vessels and bronchial walls remain visible</li> </ul>
I	<b><u>I</u>nterstitial Opacity</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>scattered reticular, granular, ground-glass pattern</li> </ul>
No	<b><u>N</u>odule</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>single or multiple, bilateral, small or large</li> <li>in IPA localized peripheral and in the upper fields</li> </ul>
O	<b><u>O</u>ther</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>please make a definition in column comments of the evaluation form</li> </ul>
PBO	<b><u>P</u>eri-<u>B</u>ronchial <u>O</u>pacities</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opacities are arranged along the wall of the bronchial tree</li> <li>especially along the central bronchi</li> </ul>
PI	<b><u>P</u>leural lesion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pleural thickening</li> <li>pleural effusion</li> </ul>
SI	<b><u>S</u>ubpleural <u>I</u>nfarct</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>peripheral, pleural based lung opacity</li> <li>round or wedge-shaped</li> <li>often conforming to secondary pulmonary nodules, or larger vascular units of lung</li> <li>in IPA hemorrhagic subpleural infarcts imply aspergillus invasion of medium and larger sized pulmonary vessels</li> </ul>
<b>Modifiers</b>		
AB	<b><u>A</u>ir <u>B</u>ronchograms</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>gas-filled bronchi within a consolidation or partial lung collapse</li> </ul>
AC	<b><u>A</u>ir-<u>C</u>rescent Sign</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>curvilinear gas collection in a cavity</li> <li>implying a cavity containing a hemorrhagic invasive mycetoma</li> </ul>
CV	<b><u>C</u>avitation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>gas pocket within a nodule or other lung opacity</li> <li>formation suggesting a molten nodule, infarct or consolidation</li> <li>in IPA often upper field cavitation</li> <li>thin and smooth wall or thick-walled from inflammation</li> <li>very thin-walled variants are: air cysts, pneumatoceles</li> <li>formation can be sign of immune restoration</li> </ul>
H	<b><u>H</u>alo Sign</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>halo of ground glass opacification surrounding a lung nodule or infarct</li> </ul>
Ne	<b><u>N</u>ecrosis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>area within a lung opacity of relatively lower attenuation than the lesion itself</li> <li>attributed to liquifaction necrosis</li> <li>can be seen as an intracavitary mass</li> </ul>
O	<b><u>O</u>ther</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>please make a definition in column comments of the evaluation form</li> </ul>
PH	<b><u>P</u>eri-<u>H</u>ilar Opacity</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bilateral, middle and lower field opacity</li> <li>without affecting the subpleural, apical and basal zones</li> </ul>
R	<b><u>R</u>im</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rim of higher attenuation, or contrast enhancement</li> <li>surrounding a nodule or other opacity</li> <li>sign of abscess formation</li> </ul>
UM	<b><u>U</u>nsharp <u>M</u>argination</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ill-defined nodule or subpleural infarct edges</li> </ul>

Abb. 2-4: Liste der Deskriptoren zur Beschreibung der radiologischen Pathomorphologien

#### 2.3.4 Konfidenz-Skala

Die Konfidenz-Skala ist ein Charakteristikum von ROC-Studien, mit deren Hilfe die individuellen Entscheidungsschwellen der Beobachter berücksichtigt werden können. Mittels der Konfidenzskala wurde die Sicherheit in eine Diagnose, d.h. konkret die Sicherheit für das Vorliegen einer IPA, kodiert und die entsprechende Zahl konnte in den Lösungsbogen eingetragen werden. Anwendung fand eine 5 Stufen umfassende Skala:

1. (fast) sicher keine IPA
2. wahrscheinlich keine IPA
3. keine Aussage möglich, möglicherweise IPA
4. wahrscheinlich IPA
5. (fast) sicher IPA

#### 2.4 ROC-Auswertung

Für die statistische Auswertung der Ergebnisse der ROC-Studie wurden die Summen der Lösungen in den einzelnen Konfidenzstufen sowohl für die Fälle mit IPA als auch für die Gruppe der Differenzialdiagnosen ermittelt. Mit Hilfe dieser Ergebnisse konnten die ROC-Kurven mittels eines „Maximum-Likelihood-Verfahrens“ für jeden der Studienteilnehmer errechnet werden. Die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) ist als diagnostische Leistung des Verfahrens definiert und wurde als Maß für die Erkennbarkeit der IPA mit Hilfe der verschiedenen diagnostischen Verfahren angesehen [48].

Die diagnostische Leistung der Radiologen und Kliniker in der Diskriminierung der IPA von seinen Differenzialdiagnosen konnte so für die angewandten Verfahren: Röntgenthorax, klinische Information, bzw. Röntgenthorax plus klinische Information verglichen werden. Die Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Verteilung untersucht und mit Hilfe des verbundenen t-Tests nach Student-Newmann-Keuls und des Wilcoxon-Tests nach Mann-Whitney bei einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  auf signifikante Unterschiede geprüft [48, 49, 50, 51].

### 2.4.1 ROC-Theorie

Jede diagnostische Entscheidung lässt sich in eine von vier Kategorien einordnen: richtig positiv, richtig negativ, falsch positiv oder falsch negativ. Mit Hilfe der Trefferrate („accuracy“) kann die Zahl der richtig positiven und richtig negativen Befunde zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit eines diagnostischen Verfahrens herangezogen werden. Die falsch negativen und falsch positiven Befunde bleiben dabei unberücksichtigt. Außerdem ist die Trefferrate stark von der Prävalenz einer Krankheit in der Bevölkerung abhängig. Hat eine Erkrankung beispielsweise eine Prävalenz von 10%, so kann durch das blinde Befunden aller Bilder als nicht pathologisch (falsch negativ) trotzdem eine Trefferrate von 90% resultieren.

Betrachtet man stattdessen die Sensitivität (TPF) und die Spezifität (TNF):

- Sensitivität = Anzahl der richtig positiven Befunde/ Anzahl der positiven Fälle
- Spezifität = Anzahl der richtig negativen Befunde/ Anzahl der negativen Fälle,

so erhält man von der Prävalenz unabhängige Werte, da sich diese Größen auf die Grundgesamtheit der positiven bzw. negativen Fälle beziehen. Zusätzlich können auch der falsch positive Anteil (FPF) und der falsch negative Anteil (FNF):

- $FPF = 1 - TNF = \text{Anzahl der falsch positiven Befunde} / \text{Anzahl der negativen Fälle}$
- $FNF = 1 - TPF = \text{Anzahl der falsch negativen Befunde} / \text{Anzahl der positiven Fälle}$

betrachtet werden.

In diesem Fall kann jedoch trotzdem nicht entschieden werden, welches der Verfahren das Überlegene ist, da neben den diagnostischen Eigenschaften der Verfahren auch die individuelle Entscheidungsschwelle von Internisten und Radiologen Einfluß auf den richtig positiven und den richtig negativen Anteil der Ergebnisse hat.

Dieses Problem macht sich die ROC-Methode zu Nutzen. Voraussetzung ist, daß die Merkmale, die getestet werden sollen (im vorliegenden Fall die Merkmale der IPA und der Differenzialdiagnosen) normal verteilt sind, wenn die Häufigkeit ihres Auftretens gegen ihre Ausprägung aufgetragen werden würde. In einem gemeinsamen Diagramm würden sich diese beiden Kurven gewöhnlich schneiden, das heißt ihre Merkmale würden sich überlappen. Der Grad der Überschneidung nimmt jedoch in dem Maße ab, in dem das Verfahren zur Darstellung dieser Merkmale an diagnostischer Leistung gewinnt. In Abb. 2-5 sind die sich überschneidenden Normalverteilungen der Merkmale der negativen und positiven Fälle aufgetragen. Sie werden wiederum durch die individuelle Entscheidungsschwelle des Untersuchers in die Bereiche TNF, FNF, FPF und TPF unterteilt.

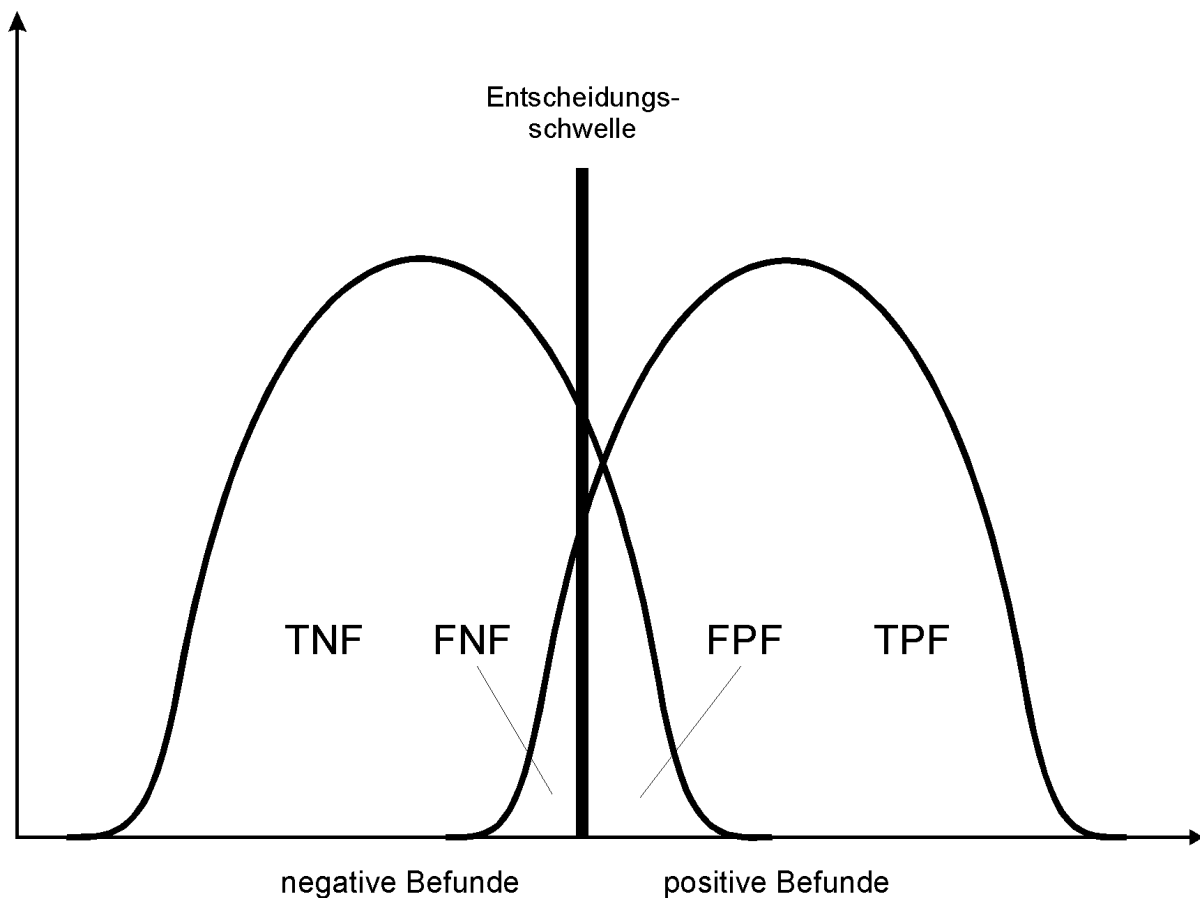


Abb. 2-5: Merkmale der negativen und positiven Fälle durch die Entscheidungsschwelle in die Bereiche TNF, FNF, FPF und TPF unterteilt

Jeder Auswerter eines diagnostischen Systems definiert für die diagnostische Entscheidung „pathologisch / nicht pathologisch“ eine individuelle Schwelle („threshold“). Überschreitet die Ausprägung eines Befundes diesen Schwellenwert, wird er als pathologisch, das heißt positiv, bewertet. Diese Entscheidungsschwelle zeigt gerade bei qualitativen Merkmalen erhebliche inter- und intraindividuelle Schwankungen [49]. Wenn die Entscheidungsschwelle des Untersuchers als senkrechte Linie die Normalverteilungen der diagnostischen Verfahren durchläuft, wird klar, daß bei gleichem Verfahren und gleicher Qualifikation der Untersucher durch individuell verschiedene Entscheidungsschwellen verschiedene Sensitivitäts (TPF) – Spezifitätspaare (TNF) entstehen. Beispielsweise würde ein Untersucher mit niedriger Schwelle für die IPA, der keine übersehen möchte, sehr viele Patienten als IPA diagnostizieren.

Entsprechend zeigten die Ergebnisse in diesem Fall eine hohe Sensitivität mit konsekutiv geringer Spezifität. Es handelt sich also um ein gegensinniges Verhältnis von Sensitivität und Spezifität, bzw. von FPF und FNF.

Die ROC-Analyse löst das Problem der individuellen Entscheidungsschwellen, indem sie diese methodisch integriert. Dazu trifft der Teilnehmer keine „Ja/Nein-Entscheidung“, sondern ordnet seine Sicherheit für das Vorhandensein beispielsweise der IPA entlang einer mindestens dreistufigen, in der vorliegenden Studie fünfstufigen Konfidenzskala an. Die Auswerter hatten somit die Möglichkeit, ihre diagnostische Sicherheit bezüglich der IPA zu bewerten und die fünf diagnostischen Sicherheitsbereiche abhängig von ihrer individuellen Entscheidungsschwelle zu positionieren, wodurch fünf Sensitivitäts-Spezifitäts-Paare entstanden (Abb. 2-6).

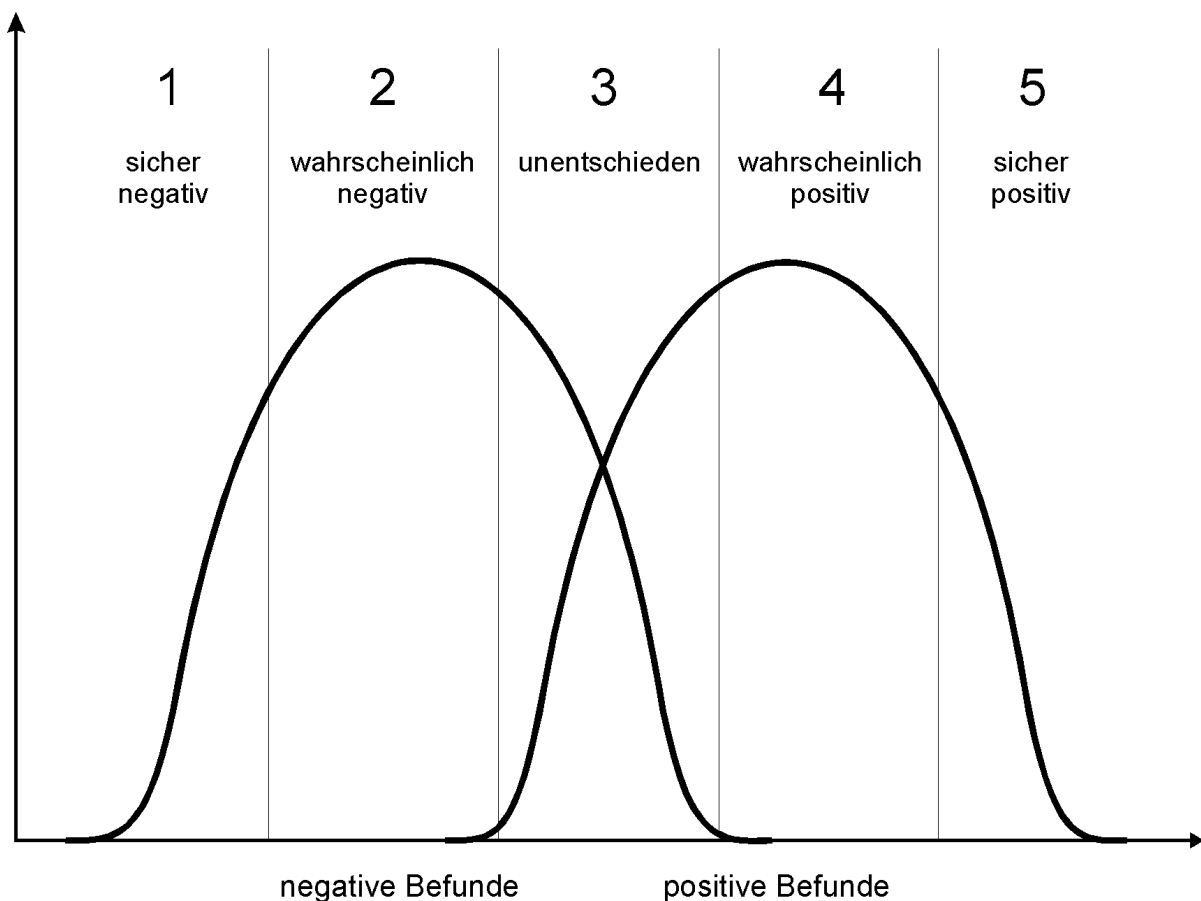


Abb. 2-6: Anordnung einer 5-stufigen Entscheidungsskala entlang der Merkmale der Fälle mit Bildung entsprechender Bereiche von TNF, FNF, FPF und TPF

Auf der Basis der Entscheidung über die Sicherheit in das Vorhandensein einer IPA konnte mittels der ROC-Analyse die ROC-Kurve ermittelt werden. Diese stellte den falsch positiven

Anteil der Diagnosen gegen den richtig positiven Anteil der Diagnosen für den jeweiligen Beobachter und für ein bestimmtes diagnostisches Verfahren dar. Dazu wurde zunächst das erste Zahlenpaar (FPF, TPF) für die höchste Entscheidungsschwelle, d.h. „sicher IPA“ kalkuliert. Anschließend, entsprechend der zweithöchsten Entscheidungsschwelle gingen alle Befunde, die als sicher positiv und wahrscheinlich positiv bewertet wurden, in die Bestimmung des zweiten Datenpunktes ein. Die weiteren Punkte wurden analog bestimmt. Die resultierende ROC-Kurve wurde durch ein Näherungsverfahren („curve-fitting“) aus den berechneten Datenpunkten und den fixen Koordinaten (0/0), (1/1) bestimmt. Entlang des entstandenen Graphen konnten alle vorstellbaren TPF- und FPF-Paare für die individuelle Entscheidungsschwelle des Untersuchers abgelesen werden (Abb. 2-7).

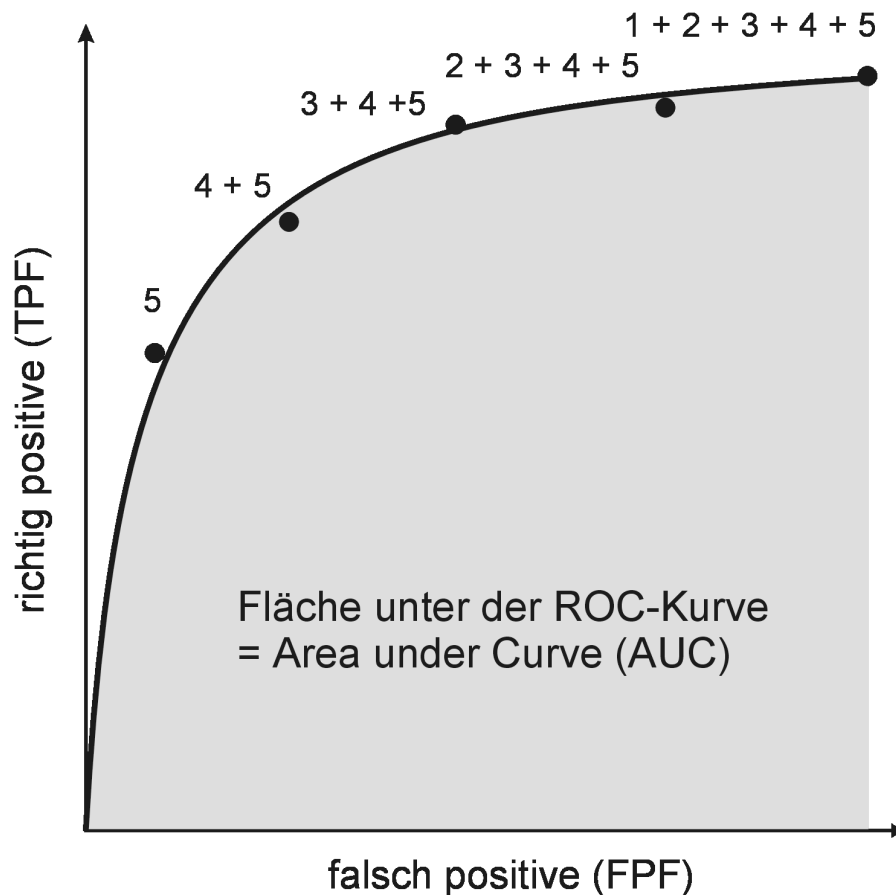


Abb. 2-7: Entstehung der ROC-Kurve mit seiner Fläche (AUC) als Maß für die diagnostische Leistung

Der Kurvenverlauf und die Fläche unter der Kurve dienen der Beurteilung und dem Vergleich der Leistungsfähigkeit der diagnostischen Verfahren. Ein System mit hoher Leistungsfähigkeit zeigt einen starken Anstieg der ROC-Kurve (schnelles Anwachsen der TPF bei geringer



Zunahme der FPF) bis zu einem Wendepunkt und danach einen nahezu horizontalen Verlauf. Würden alle Fälle per Zufall beurteilt werden, resultierte ein diagonalen Kurvenverlauf („Random-ROC-Curve“). Zum Vergleich verschiedener diagnostischer Systeme kann die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) als diagnostische Leistung quantifiziert werden. Die „Random-ROC-Curve“ weist eine AUC von 0,5 auf. Ein perfektes System lieferte eine AUC von 1,0.

Im Rahmen dieser Studie wurden beide Fallkollektive durch die Merkmale der Röntgenthorax-Aufnahmen und klinischen Angaben charakterisiert. Um gleiche Chancen für richtig positive und falsch positive Entscheidungen zu gewährleisten, wurde die ROC-Studie zu 50% aus Fällen mit IPA und zu 50% aus Fällen mit Differenzialdiagnosen bei HIV zusammengestellt. Voraussetzung war, daß der Nachweis der IPA und der Differenzialdiagnosen gemäß dem diagnostischen Goldstandard durch Tests durchgeführt wurde, deren diagnostische Sicherheit unbestritten war bzw. weit über den zu vergleichenden Verfahren stand. So wurde der histopathologische und kulturelle Erregernachweis aus Lungenparenchym und bronchoalveolärer Lavage im vorliegenden Teil als zweifelsfrei erachtet. Aber auch ein wiederholt positiver Befund aus provoziertem Sputum in Verbindung mit erfolgreicher Therapie galt als sicher, da die diagnostische Sicherheit trotzdem über jener der untersuchten Verfahren stand.

Um die Vielfalt der realen Pathologie zu repräsentieren (Normalverteilung der Merkmale), wurden verschieden auffällige Läsionen gewählt. Zusätzlich lag ein großer Teil der Läsionen in der Nähe der Detektionsschwelle für das getestete Verfahren, damit die Empfindlichkeit der Methode geprüft werden konnte. Wie in einer ROC-Studie üblich, wurde in der vorliegenden Studie lediglich nach der Existenz und der Art der Läsion gefragt, nicht jedoch nach ihrer Lokalisation. Um zu verhindern, daß der Studienteilnehmer die falsche Läsion als pathologisch beschreibt und diagnostiziert, wurden deshalb die zu analysierenden Lungenfelder für jeden Fall vorgegeben.

#### 2.4.2 ROC-Kurve

Der Verlauf von ROC-Kurven wird durch das diagnostische Verfahren und den Untersucher bestimmt. Für die Erstellung wird die TPF gegen die FPF in einem Liniendiagramm aufgetragen, wobei die Fläche unter der Kurve als Repräsentant der Diskriminierungsfähigkeit des diagnostischen Verfahrens gilt und der Verlauf des Graphen genauere Aussagen über die Verhältnisse der Fraktionen bei den verschiedenen Entscheidungsschwellen liefert. Insbesondere der Vergleich der Verläufe und Flächen von ROC-Kurven ermöglicht die Charakterisierung verschiedener diagnostischer Verfahren und Auswerter.

Liegt beispielsweise die ROC-Kurve eines Tests immer links einer ROC-Kurve eines anderen Tests, so ist der erste Test ein besserer Diskriminator als der zweite. Denn er besitzt bezüglich jeder beliebigen TPF (Sensitivität) die bessere Spezifität ( $TNF = 1 - FPF$ ) und umgekehrt bezüglich jeder beliebig gewählten Spezifität die bessere Sensitivität. In diesem Fall wäre die Area Under Curve des ersten Tests größer als die AUC des anderen Tests.

Schneiden sich die ROC-Kurven, so besitzt jeder der beiden Tests einen Bereich, in dem er der bessere Diskriminator ist. In dieser Konstellation können die Flächen unter den Kurven der beiden Tests trotz verschiedenen Verlaufs gleiche Zahlenwerte annehmen.

Die ROC-Kurve eines guten diagnostischen Verfahrens erreicht möglichst früh eine TPF von fast 1, denn das bedeutet, daß fast 100% der Fälle mit Aspergillose erkannt wurden und der Test somit eine hohe Sensitivität aufweist. Gleichzeitig sollte die ROC-Kurve einen steilen Anstieg aufweisen, also die FPF möglichst niedrige Werte annehmen, da der Test dann eine hohe Spezifität besitzt. Das heißt, daß ein als Aspergillose erkannter Fall mit hoher Wahrscheinlichkeit tatsächlich eine Aspergillose ist. Außerdem bedeutet es, daß die hohe Sensitivität mit einem hohen Anteil richtig erkannter Aspergillosen nicht durch einen gleichzeitig hohen Anteil falsch positiv erkannter Fälle erreicht wird. In dieser Konstellation bei hoher Sensitivität und gleichzeitig hoher Spezifität wird die größte Fläche unter der Kurve erreicht.

### 2.4.3 ROC-Software

Zur Berechnung der ROC-Kurven wurde das Programm „ROCFIT“ eingesetzt, welches eine 1989 durch Metz, Wang und Kronman bearbeitete Version von „RSCORE II“ darstellt. Dieses Programm ist für die Bearbeitung von diskontinuierlichen, entlang einer Stufenskala angeordneten Daten aus einer Binominalverteilung bestimmt. Dazu wurde die Zahl der Antworten pro Kategorie für die negativen (Differenzialdiagnosen) und für die positiven (IPA) Fälle in das Programm eingegeben (siehe Abb.2-6). Dieses errechnete mittels der „Maximum-Likelihood-Methode“ Kurven-Koordinaten (7 inklusive 0;0, 1;1), die zu kontinuierlich verlaufenden ROC-Kurven gefittet wurden. Zu diesen Kurven berechnete das Programm jeweils eine obere und untere Grenzkurve, die den 95% umfassenden asymmetrischen Konfidenzbereich der ROC-Kurve umschloss (asymmetrisch, da er zu den Koordinaten (0;0) und (1;1) hin schmaler wurde). Außerdem wurde eine Standardabweichung zur jeweiligen AUC ermittelt, die in den Standardfehler umgerechnet wurde, um dann die größte und kleinste ROC-Fläche des 95%-Konfidenzintervalls berechnen zu können.

Die Ergebnisse wurden in Excel-Tabellen übertragen und dort bzw. in SAS und SPSS statistisch ausgewertet. Hierbei wurden die Ergebnisse durch eine SAS-Prozedur auf ihre Normalverteilung geprüft und die Streuung innerhalb der Untersucherguppen errechnet. Aus der so gewonnenen Standardabweichung für eine Untersucherguppe konnte dann über den Standardfehler das Konfidenzintervall für die mittlere AUC der Untersucherguppe berechnet werden.

Außerdem wurde der t-Test nach Student-Newman-Keuls für verbundene Stichproben zum Vergleich der Ergebnisse angewandt, der streng genommen nur für normalverteilte Stichproben mit gleicher Varianz zulässig ist. Deshalb wurden die Werte zusätzlich mittels des mathematisch sinnvolleren verteilungsunabhängigen Wilcoxon-Tests (U-Test nach Mann-Whitney) für nichtparametrische, nichtnormalverteilte, kleine Stichproben auf ihre Signifikanz geprüft. Die Nullhypothese wurde abgelehnt, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 0,05 war.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 ROC-Analyse

##### 3.1.1 Ergebnisse der Kliniker

In den Abbildungen 3-1 und 3-2 sind die ROC-Kurven der Internisten von Teil 1 und Teil 2 der Studie dargestellt.

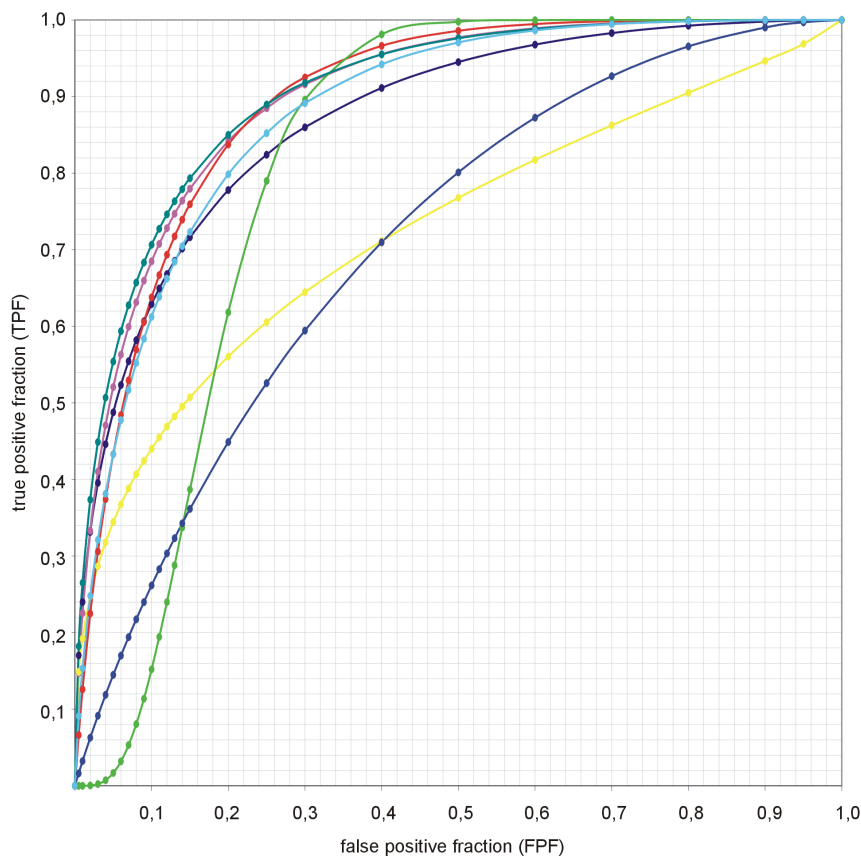


Abb. 3-1: ROC-Kurven der Internisten im Teil 1

Die Verläufe der ROC-Kurven, ihre Konfidenzintervalle sowie die Flächen unter diesen Kurven zeigten, daß sowohl die alleinige klinische Information im Teil 1 der Studie als auch die klinischen Angaben zusammen mit den Röntgenthoraces im Teil 2 einen deutlichen Beitrag zur Diskriminierung der IPA leisteten und die diagnostischen Entscheidungen der Internisten keinesfalls zufällig getroffen wurden.

Die Kurven der Internisten im Teil 1 der Studie verliefen unterschiedlich. Fünf der acht Kurven verliefen am Kurvenanfang sehr steil und näherten sich früh einer TPF von 1,0 im Koordinatensystem. Das verdeutlichte bei diesen Studienteilnehmern trotz hoher Spezifität (niedrige FPF) einen hohen Anteil richtig erkannter Aspergillose, also eine hohe Sensitivität.

Die Kurven von zwei anderen Internisten positionierten sich weiter rechts, weshalb ihre AUC inklusive Spezifität und Sensitivität niedriger war als die ihrer Kollegen.

Eine einzelne Kurve beschrieb einen flachen Anstieg zu Beginn, verlief dann aber sehr steil und schnitt die anderen Kurven. Dieser Studienteilnehmer hatte also eine sehr niedrige Entscheidungsschwelle für die IPA und diagnostizierte deshalb fast alle Fälle mit Aspergillose richtig, aber nahm für diese hohe Sensitivität eine große Zahl falsch positiv erkannter Fälle in Kauf und erreichte deshalb eine nur geringe Spezifität.

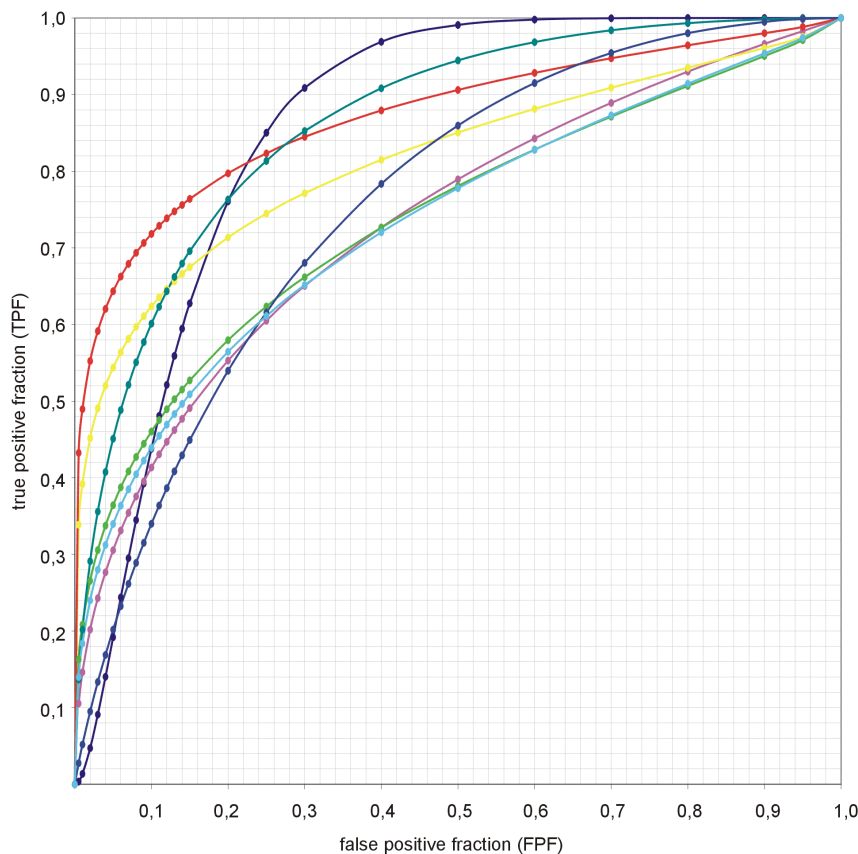


Abb. 3-2: ROC-Kurven der Internisten im Teil 2

Als die Internisten im zweiten Studienteil für ihre Diagnosen zusätzlich Röntgenthoraces verwendeten, verbesserten sich nur zwei der acht Kurvenverläufe. Die anderen Kurven zeigten durch Veränderung ihres Anstiegs lediglich einen Wechsel im Verhältnis von Sensitivität

bzw. Spezifität bei ähnlich großer AUC. Die Hälfte der acht Kurven verzeichnete sogar einen Rückgang der AUC und verlief komplett rechts ihrer Vorgängerkurve. Das heißt, die Internisten konnten die Röntgenthoraces in der Regel nicht zu einer besseren Diskriminierung der IPA und ihrer Differenzialdiagnosen nutzen.

Tab. 3-1: Area Under Curve der Kliniker im Teil 1

Auswerter	Internisten: Teil 1-nur Klinik		
	AUC	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall
1	0,87	0,014	0,86-0,89
2	0,90	0,012	0,89-0,91
3	0,88	0,014	0,87-0,90
4	0,73	0,022	0,70-0,75
5	0,89	0,014	0,88-0,91
6	0,81	0,019	0,79-0,83
7	0,91	0,012	0,89-0,92
8	0,71	0,021	0,70-0,73
Median	0,88		
Mittelwert	0,84	0,055	0,79-0,90

Tab. 3-2: Area Under Curve der Kliniker im Teil 2

Auswerter	Internisten: Teil 2-Klinik + Bild		
	AUC	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall
1	0,86	0,016	0,84-0,87
2	0,74	0,021	0,71-0,76
3	0,73	0,021	0,71-0,75
4	0,82	0,018	0,80-0,84
5	0,87	0,017	0,86-0,89
6	0,74	0,022	0,72-0,76
7	0,87	0,015	0,85-0,88
8	0,76	0,019	0,74-0,78
Median	0,79		
Mittelwert	0,80	0,043	0,76-0,84

Tab. 3-3: Signifikanztests für den Vergleich der AUC der Kliniker in Teil 1 und Teil 2

Internisten Teil 1-nur Klinik: Internisten Teil 2-Klinik + Bild		
	Test-Wert	p-Wert
Verbundener Test nach Wilcoxon	1,12	0,26
Verbundener t-Test	1,31	0,23

Die AUC-Werte als Maß für die Leistungsfähigkeit des diagnostischen Systems in Teil 1 und Teil 2 der Studie sind zusammen mit Medianen, Mittelwerten, Konfidenzintervallen und Standardfehlern in den Tabellen 3-1 und 3-2 wiedergegeben. In der Tabelle 3-3 sind die Ergebnisse der Signifikanztests bezüglich der Unterschiede der AUC von Teil 1 und Teil 2 abgebildet.

Die Ermittlung der Flächen unter den ROC-Kurven in Teil 1 und Teil 2 der Studie erbrachte asymmetrisch verteilte Werte, die keine Normalverteilung beschrieben, weshalb neben dem Mittelwert auch der AUC-Median errechnet wurde. Mit ihren 95%-Konfidenzintervallen lagen die ROC-Kurven von der Zufalls-ROC-Kurve mit einer AUC von 0,5 entfernt.

Weiterhin nahm der Standardfehler ( $SE=0,055$ ) des AUC-Mittelwerts vom Teil 1 der Studie zum Teil 2 ( $SE=0,043$ ) ab, d.h. daß die interindividuellen Unterschiede innerhalb der Untersucherguppe der Kliniker im zweiten Studienteil zurückgingen.

Beim Vergleich der AUC-Werte konnte weder mittels des verbundenen nicht parametrischen Wilcoxon-Tests ( $p=0,26$ ) noch mittels des verbundenen t-Tests ( $p=0,23$ ) ein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen von Teil 1 und Teil 2 der Kliniker ermittelt werden. Es zeigte sich eine nicht signifikante Verschlechterung der diagnostischen Leistung im Teil 2. Die Internisten konnten somit insgesamt von der Bildgebung im Teil 2 bezüglich des Erkennens der Fälle mit Aspergillose nicht profitieren.

### 3.1.2 Unterscheidung der Kliniker in Onkologen und Infektiologen

Jeweils vier der acht Studienteilnehmer waren Onkologen bzw. Infektiologen. Die medianen und mittleren AUC-Werte sind für diese beiden Untersucherguppen in der Tabelle 3-4 aufgeführt.

Tab. 3-4: Median und Mittelwert der Area Under Curve der Onkologen und Infektiologen in Teil 1 und Teil 2

	AUC der Onkologen		AUC der Infektiologen	
	Teil 1 nur Klinik	Teil 2 Klinik + Bild	Teil 1 nur Klinik	Teil 2 Klinik + Bild
Median	0,84	0,78	0,89	0,81
Mittelwert	0,83	0,79	0,85	0,79

Außerdem wurden die AUC-Testergebnisse jener Facharztgruppen hinsichtlich signifikanter Unterschiede geprüft. Beim Vergleich der AUC der Onkologen und Infektiologen mittels des verbundenen Wilcoxon- und des verbundenen t-Tests ließen sich lediglich p-Werte weit oberhalb des Signifikanzniveaus von 0,05 feststellen.

Als Einschränkung galt jedoch, daß der t-Test auf derartig kleine Gruppenstärken nur wenig sinnvoll angewandt werden konnte und auch der nichtparametrische Wilcoxon-Test bei Stichprobengrößen von n=4 kaum einen signifikanten p-Wert errechnen konnte. Hilfsweise wurden deshalb die einzelnen AUC-Werte mit ihren Konfidenzbereichen betrachtet. Dabei zeigten sich starke Überschneidungen der Konfidenzbereiche der ROC-Kurven aller vier Gruppen (Onkologen und Infektiologen jeweils in Teil 1 und Teil 2).

Somit konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den internistischen Spezialisierungsrichtungen bei jeweils vier Ärzte umfassenden Vergleichsgruppen weitgehend ausgeschlossen werden. Ob die Internisten ihre Erfahrungen mit der IPA bei onkologischen, beispielsweise Leukämiepatienten oder bei infektiologischen HIV-infizierten Patienten gesammelt hatten, spielte für die diagnostische Leistung der Studie keine Rolle.



### 3.1.3 Ergebnisse der Radiologen

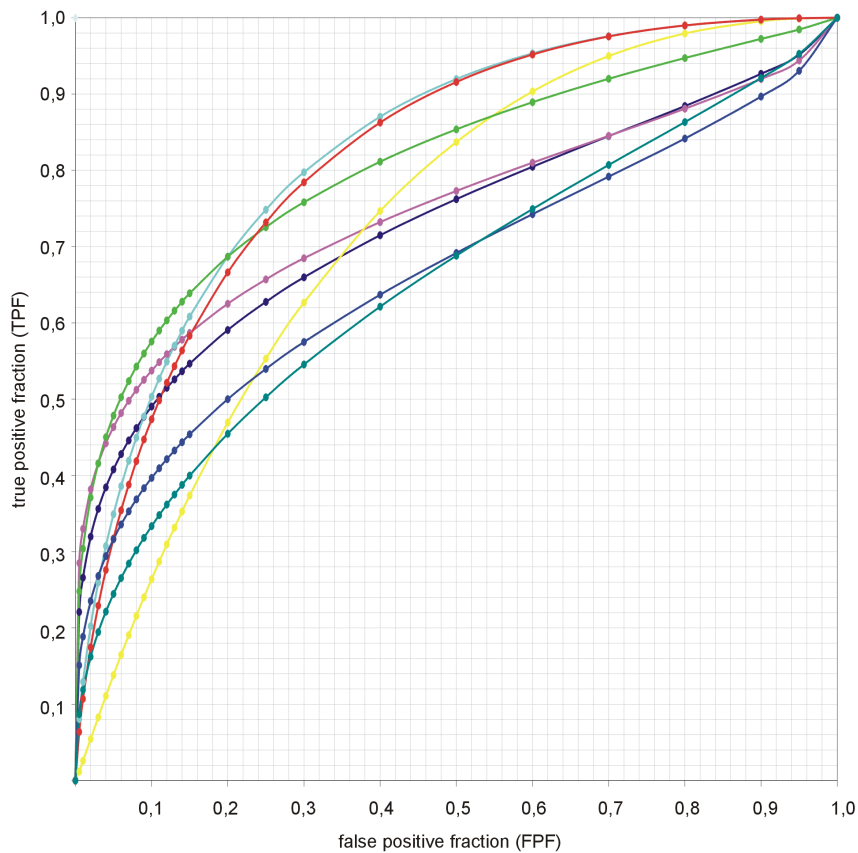


Abb. 3-3: ROC-Kurven der Radiologen im Teil 1

In den Diagrammen der Abb. 3-3 und 3-4 sind die ROC-Kurven, die aus den Ergebnissen der Radiologen im Teil 1 und Teil 2 errechnet wurden, abgebildet.

Insgesamt zeigten die Kurven im Teil 1 der Studie einen steilen Anstieg im Anfangsbereich, was auf einen geringen falsch positiven Anteil der Diagnosen hinwies. Gleichzeitig näherten sich die Kurven vergleichsweise spät der TPF von 1,0 an, wodurch eine geringe Sensitivität und gleichzeitig gute Spezifität im ersten Teil der Studie verdeutlicht wurde.

Beim Vergleich der Kurven vom zweiten Studienteil, als den Radiologen zusätzlich genauere klinische Informationen zur Verfügung standen, verliefen die Kurven sowohl im Anfangsbereich als auch zum Ende steiler als im Teil 1. Somit hatten sich die Spezifität, vor allem aber die Sensitivität im Teil 2 verbessert. Außerdem verliefen einzelne Kurven weiter links als andere, so daß sie eine komplett bessere Diskriminierungsfähigkeit dieser Auswerter anzeigten.

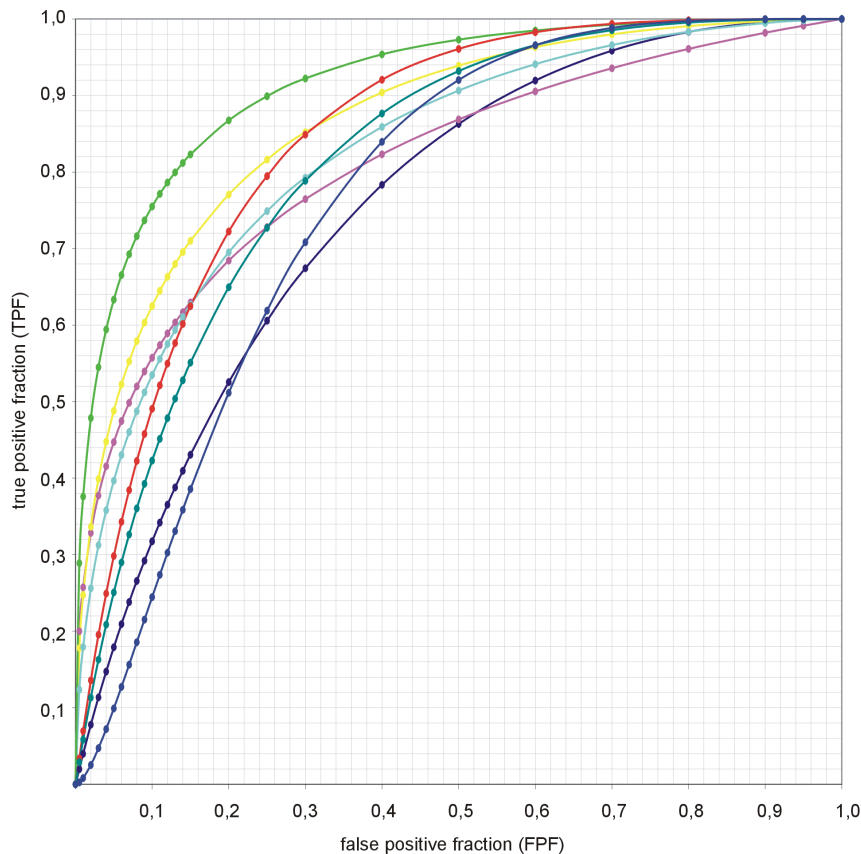


Abb. 3-4: ROC-Kurven der Radiologen im Teil 2

Für die Radiologen sind die errechneten AUC-Einzelwerte mit Medianen, Mittelwerten, Standardfehler und Konfidenzintervallen in Teil 1 und Teil 2 der Studie sowie mit den Ergebnissen der Signifikanztests in den Tabellen 3-5 bis 3-7 aufgelistet.

Da die AUC-Werte sowohl der Internisten als auch der Radiologen keine Normalverteilung beschrieben, wurde zusätzlich zum Mittelwert der Median der AUC bestimmt.

Die ROC-Kurven in Teil 1 und Teil 2 schlossen unter Berücksichtigung ihrer Konfidenzintervalle die diagonale Zufallskurve mit einem AUC-Wert von 0,5 nicht mit ein. Also trugen beide diagnostischen Verfahren: alleinige Röntgenbilder im Teil 1 und Röntgenbilder mit klinischen Angaben im Teil 2 zur Diskriminierung der Fälle mit IPA bei. Als im zweiten Studienteil detaillierte klinische Informationen zusätzlich zu den Röntgenthoraces verfügbar waren, vergrößerte sich der AUC-Mittelwert mit 0,83 deutlich zum entsprechenden Wert im Teil 1. Bei der Durchführung der Varianzanalyse bezüglich eines Unterschiedes der AUC-Werte von Teil 1 und Teil 2 zeigte sich mit p-Werten von  $p=0.012$  im verbundenen Wilcoxon-Test und von  $p=0,0066$  im verbundenen t-Test eine signifikante Verbesserung der diagnostischen Leistung der Radiologen.

Tab. 3-5: Area Under Curve der Radiologen im Teil 1

Auswerter	Radiologen: Teil 1 - nur Bild		
	AUC	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall
1	0,73	0,021	0,71- 0,75
2	0,75	0,021	0,73- 0,77
3	0,73	0,022	0,71- 0,75
4	0,83	0,016	0,81- 0,85
5	0,81	0,019	0,79- 0,83
6	0,82	0,017	0,80- 0,84
7	0,65	0,022	0,63- 0,68
8	0,67	0,022	0,64- 0,69
Median	0,74		
Mittelwert	0,75	0,046	0,70- 0,80

Tab. 3-6: Area Under Curve der Radiologen im Teil 2

Auswerter	Radiologen: Teil 2 - Klinik + Bild		
	AUC	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall
1	0,76	0,020	0,74- 0,77
2	0,81	0,022	0,79- 0,84
3	0,87	0,015	0,85- 0,88
4	0,83	0,016	0,81- 0,85
5	0,92	0,011	0,91- 0,93
6	0,85	0,016	0,83- 0,86
7	0,82	0,017	0,80- 0,83
8	0,77	0,019	0,75- 0,79
Median	0,82		
Mittelwert	0,83	0,036	0,79- 0,87

Die Radiologen profitierten also deutlich von der zusätzlich verfügbaren klinischen Information im zweiten Studienteil.

Zusätzlich sank der Standardfehler vom AUC-Mittelwert im zweiten Abschnitt der Studie und demnach verringerten sich die interindividuellen Unterschiede der diagnostischen Leistung der Radiologen.

Tab. 3-7: Signifikanztests für den Vergleich der AUC der Radiologen in Teil 1 und Teil 2

Radiologen Teil 1 - nur Bild: Radiologen Teil 2 - Klinik + Bild		
	Test-Wert	p-Wert
Verbundener Test nach Wilcoxon	2,52	0,012
Verbundener t-Test	3,82	0,0066

### 3.2 Fallbetrachtungen

#### 3.2.1 Fälle der Kliniker

In den Tabellen 3-8 bis 3-9 ist die Häufigkeit der verwendeten Konfidenzstufen nach Diagnosen aufgeschlüsselt in Form einer Summe für alle acht Internisten dargestellt.

Tab. 3-8: Summe der für die Aspergillose und die Differenzialdiagnosen gewählten Entscheidungsstufen der Internisten im Teil 1

Konfidenzstufe	Internisten Teil 1						
	IPA	DD	PCP	Bakt.	Tbc	MAC	Kaposi
1 sicher keine IPA	3	60	31	23	4	1	1
2 wahrscheinlich keine IPA	30	74	37	26	4	3	4
3 unentschieden	62	40	18	18	0	3	1
4 wahrscheinlich IPA	82	20	8	9	0	1	2
5 sicher IPA	23	4	1	3	0	0	0

Vom ersten zum zweiten Studienteil stieg die Zahl der von den Internisten sicher richtig diagnostizierten Fälle mit IPA von 23 auf 43 an. Auch die Zahl der sicher richtig erkannten Differenzialdiagnosen stieg von 60 auf 83 an. Aber auch der sicher falsch diagnostizierte Anteil der Fälle mit IPA vergrößerte sich von 3 auf 21.

Tab. 3-9: Summe der für die Aspergillose und die Differenzialdiagnosen gewählten Entscheidungsstufen der Internisten im Teil 2

Konfidenzstufe	Internisten Teil 2						
	IPA	DD	PCP	Bakt.	Tbc	MAC	Kaposi
1 sicher keine IPA	21	83	46	22	4	1	5
2 wahrscheinlich keine IPA	36	67	39	29	1	3	0
3 unentschieden	40	26	6	14	2	2	2
4 wahrscheinlich IPA	60	18	1	13	1	2	1
5 sicher IPA	43	6	1	5	0	0	0

Die Anzahl der insgesamt richtig positiv (sicher und wahrscheinlich) diagnostizierten Fälle mit IPA erhöhte sich vom Teil 1 mit 105 zum Teil 2 mit 103 nicht. Aber die Zahl der insgesamt falsch befundeten Aspergillosen vergrößerte sich von 33 im Teil 1 auf 57 im Teil 2.

Die Entscheidungsstufe „unentschieden“ (3) wurde im zweiten Studienteil für die Fälle sowohl mit IPA als auch mit den Differenzialdiagnosen seltener verwendet (insgesamt 66 im Teil 2 zu 102 im Teil 1).

Bezüglich der Differenzialdiagnosen vergrößerte sich der Anteil richtiger (sicher und wahrscheinlich) Diagnosen von 134 im Teil 1 auf 150 im Teil 2. In beiden Studienteilen wurden in Fällen der Differenzialdiagnosen mehr richtige, mehr sicher richtige und weniger falsche Diagnosen als in der Gruppe der IPA gestellt. Außerdem wurde die Konfidenzstufe „unentschieden“ (3) in beiden Studienteilen für die Differenzialdiagnosen in geringerem Ausmaß verwendet als für die Fälle mit IPA.

Bezüglich der einzelnen Differenzialdiagnosen konnten im Teil 2 die PCP und das Kaposi-Sarkom mit höherem Anteil richtig und sicher diagnostiziert werden. Auch im Fall der Tuberkulose vergrößerte sich der richtig befundene Anteil. Die bakterielle Pneumonie wurde in beiden Studienabschnitten mit ähnlichem Erfolg beurteilt.

Im folgenden Teil der Auswertung wurde aus der Summe der richtigen, unentschiedenen (3) und falschen Lösungen der prozentuale Anteil an der jeweiligen Diagnose bestimmt. Zu den richtig diagnostizierten Fällen mit IPA zählten die mit den Konfidenzstufen 4 und 5 bewerteten Fälle, zu den falsch gelösten Fällen gehörten die mit 1 und 2 befundeten Fälle. Analog wurden die Differenzialdiagnosen mit den Konfidenzstufen 1 und 2 richtig diagnostiziert und die mit 4 und 5 befundeten Fälle als falsch eingeordnet. Die für die acht Teilnehmer gemittelten Ergebnisse sind in der Tabelle 3-10 abgebildet.

Tab. 3-10: prozentualer Anteil der richtig, falsch und unentschieden bewerteten Fälle an den verschiedenen Diagnosen für die Internisten in Teil 1 und Teil 2

Zahl der Fälle	Anteil der richtigen Lösungen		Anteil der falschen Lösungen		Anteil der unentschiedenen L.	
	Teil 1	Teil 2	Teil 1	Teil 2	Teil 1	Teil 2
Aspergillose n=25	53%	52%	17%	29%	31%	20%
Alle DD n=25	67%	75%	13%	12%	20%	13%
PCP n=12	71%	89%	10%	5%	19%	6%
Bakteriell n=10	61%	64%	16%	19%	23%	18%
Tbc n=1	100%	63%	0%	25%	0%	25%
MAC n=1	50%	50%	13%	13%	38%	25%
Kaposi n=1	63%	63%	25%	13%	13%	25%

Dabei zeigte sich, daß der Anteil der richtig erkannten Fälle mit IPA geringfügig von 53% im Teil 1 auf 52% im Teil 2 zurückging, während die Zahl der falsch diagnostizierten Fälle mit IPA im zweiten Teil der Studie anstieg (17% im Teil 1 auf 29% im Teil 2).

Gleichzeitig erhöhte sich die Entschlußsicherheit von Teil 1 zu Teil 2. Denn die Konfidenzstufe „unentschieden“ (3) wurde sowohl in Fällen der IPA mit 31% im Teil 1 zu 20% im Teil 2 als auch der Differenzialdiagnosen mit 20% im Teil 1 zu 13% im zweiten Studienabschnitt seltener gewählt.

In der Gruppe der Differenzialdiagnosen war der Anteil der richtigen Lösungen höher als in der Gruppe der IPA und stieg außerdem von 67% im Teil 1 auf 75% im Teil 2 an. Gleichzeitig verminderte sich der Anteil der falschen Diagnosen und der Anteil der mit 3 bewerteten Fälle von Teil 1 zu Teil 2.

### 3.2.2 Fälle der Radiologen

In den Tabellen 3-11 und 3-12 sind die Summen der bei den verschiedenen Diagnosen gewählten Konfidenzstufen abgebildet und in der Tabelle 3-13 ist der gemittelte prozentuale Anteil der richtigen, unentschiedenen und falschen Lösungen an den verschiedenen Diagnosen für die Radiologen dargestellt. Analog zu den Internisten wurden die Fälle mit IPA durch 4 und 5 bewertet als richtig und durch 1 und 2 bewertet als falsch gezählt.

Tab. 3-11: Summe der für die Aspergillose und die Differenzialdiagnosen gewählten Entscheidungsstufen der Radiologen im Teil 1

Konfidenzstufe	Radiologen Teil 1						
	IPA	DD	PCP	Bakt.	Tbc	MAC	Kaposi
1 sicher keine IPA	18	57	39	14	0	1	3
2 wahrscheinlich keine IPA	44	73	36	30	3	1	3
3 unentschieden	39	36	12	18	3	1	2
4 wahrscheinlich IPA	61	31	8	17	2	4	0
5 sicher IPA	38	3	1	1	0	1	0

Tab. 3-12: Summe der für die Aspergillose und die Differenzialdiagnosen gewählten Entscheidungsstufen der Radiologen im Teil 2

Konfidenzstufe	Radiologen Teil 2						
	IPA	DD	PCP	Bakt.	Tbc	MAC	Kaposi
1 sicher keine IPA	6	61	40	18	1	1	1
2 wahrscheinlich keine IPA	36	79	43	29	3	1	3
3 unentschieden	48	36	12	17	2	2	4
4 wahrscheinlich IPA	64	16	1	9	2	4	0
5 sicher IPA	46	8	0	7	0	1	0

Tab. 3-13: prozentualer Anteil der richtig, falsch und unentschieden bewerteten Fälle an den verschiedenen Diagnosen für die Radiologen in Teil 1 und Teil 2

Zahl der Fälle	Anteil der richtigen Lösungen		Anteil der falschen Lösungen		Anteil der unentschiedenen L.	
	Teil 1	Teil 2	Teil 1	Teil 2	Teil 1	Teil 2
Aspergillose (n=25)	48%	55%	33%	21%	19%	24%
Alle DD (n=25)	65%	70%	17%	12%	18%	18%
PCP (n=12)	78%	87%	10%	11%	13%	13%
Bakteriell (n=10)	55%	59%	23%	20%	23%	21%
Tbc (n=1)	38%	50%	25%	25%	38%	25%
MAC (n=1)	25%	25%	63%	50%	13%	25%
Kaposi (n=1)	75%	50%	0	0	25%	50%

Hingegen waren die Differenzialdiagnosen mit den Konfidenzstufen 4 und 5 falsch und 1 und 2 richtig befundet worden.

Die Zahl der sicher richtig sowie der insgesamt richtig (sicher und wahrscheinlich) diagnostizierten Fälle mit IPA stieg von Teil 1 zu Teil 2 der Studie an (Teil 1: 38 sicher richtig, 99 insgesamt richtig zu Teil 2: 46 sicher richtig, 110 insgesamt richtig). Ebenso erhöhte sich der prozentuale Anteil der richtig befundeten Fälle von 48% auf 55% im Teil 2. Gleichzeitig nahm die Zahl der falsch bewerteten Fälle mit Aspergillose ab (62 im Teil 1 und 42 im Teil 2) bzw. reduzierte sich der falsch diagnostizierte Anteil von 33% auf 21% im zweiten Abschnitt der Studie.

Jedoch wurde die Konfidenzstufe 3 als Parameter der Unentschlossenheit für Fälle mit IPA im Teil 2 mit 48 häufiger verwendet als im Teil 1 mit 39 bzw. stieg sein Anteil an den IPA-Diagnosen von 19% auf 24% an.

Auch die Zahl der richtig diagnostizierten Differenzialdiagnosen sowie ihr prozentualer Anteil stiegen im zweiten Studienteil an, als zusätzlich klinische Informationen zu Verfügung standen (von 130 auf 140, von 65% auf 70%). Hierbei erhöhten sich geringfügig von 57 auf 61 auch die sicher richtigen Befunde. Die Zahl der richtig befundeten Differenzialdiagnosen lag im Teil 1 sowie im Teil 2 höher als die Zahl der richtig erkannten Fälle mit IPA. Wie bei den Aspergillosen reduzierten sich die falsch befundeten Fälle mit Differenzialdiagnosen im zweiten Studienteil (von 34 auf 24 bzw. von 17% auf 12%), wobei die unentschieden (3) befundeten Fälle bei 36 bzw. 18% konstant blieben.

Bei Unterscheidung der einzelnen Differenzialdiagnosen zeigte sich in den Fällen der *Pneumocystis carinii* Pneumonie im Teil 2 eine Zunahme der richtigen Befunde bei gleichzeitigem Rückgang der Zahl der falsch gelösten Fälle. Dabei belief sich der im Teil 1 schon höchste Anteil der richtig bewerteten PCP auf 78% und stieg im Teil 2 noch auf 87% an.

Dagegen verursachte die Beurteilung der bakteriellen Pneumonie mit 55% Anteil der richtigen Diagnosen im Teil 1 bzw. mit 59% richtig befundeter Fälle im Teil 2 mehr Schwierigkeiten. Aber auch sie konnte im zweiten Studienteil mit einer gering erhöhten Zahl richtig befundeter Fälle besser diagnostiziert werden.



### 3.2.3 Obstruktive bronchiale Aspergillose

Um die Diagnosen der Fälle mit obstruktiver bronchialer Aspergillose (OBA) zu beurteilen, wurden die prozentualen Anteile der einzelnen Konfidenzstufen an der Diagnose der OBA für die jeweiligen Teilnehmergruppen errechnet (Tab. 3-14).

Schließlich wurden die ROC-Kurven unter Weglassen der OBA-Fälle erneut berechnet. Die AUC-Mediane und die AUC-Mittelwerte sowie die Testergebnisse auf signifikante Gruppenunterschiede der AUC mit und ohne OBA sind in den Tabellen 3-15 und 3-16 aufgelistet.

Der Anteil der falsch und unentschieden (3) bewerteten Fälle mit OBA war sowohl bei den Internisten als auch bei den Radiologen relativ hoch und es wurden wenig sichere Diagnosen gestellt. Die Radiologen konnten ihren richtig diagnostizierten Anteil mit 22% im Teil 1 auf 25% im Teil 2 mittels klinischer Angaben leicht verbessern.

In der Gruppe der Internisten bewirkte die Präsenz der Röntgenbilder einen Rückgang des Anteils der richtigen Befunde von 50% im Teil 1 auf 19% im zweiten Studienteil.

Tab. 3-14: prozentualer Anteil der Konfidenzstufen an den Fällen der OBA für die Internisten und Radiologen in Teil 1 und Teil 2

Konfidenzstufe	Internisten		Radiologen	
	Teil 1	Teil 2	Teil 1	Teil 2
1 sicher keine IPA	0	19%	13%	6%
2 wahrscheinlich keine IPA	19%	31%	38%	38%
3 unentschieden	31%	31%	19%	31%
4 wahrscheinlich IPA	31%	19%	13%	25%
5 sicher IPA	19%	0	19%	0

Tab. 3-15: Area Under Curve der Radiologen und der Kliniker in Teil 1 und Teil 2 ohne OBA-Fälle

	Internisten: Teil 1	Internisten: Teil 2	Radiologen: Teil 1	Radiologen: Teil 2
Median	0,88	0,82	0,77	0,85
Mittelwert	0,84	0,81	0,76	0,84

Tab. 3-16: Signifikanztests für den Vergleich von Radiologen und Klinikern in Teil 1 und Teil 2 mit und ohne OBA-Fälle

	Verbundener Wilcoxon		Verbundener t-Test	
	Test-Wert	p-Wert	Test-Wert	p-Wert
Radiologen-Bild mit OBA: Radiologen-Bild ohne OBA	1,12	0,26	1,013	0,34
Radiologen-Bild+Klinik mit OBA: Radiologen-Bild+Klinik ohne OBA	2,10	0,036	2,40	0,048
Internisten-Klinik mit OBA: Internisten-Klinik ohne OBA	0,42	0,67	0,39	0,71
Internisten-Klinik+Bild mit OBA: Internisten-Klinik+Bild ohne OBA	0,91	0,36	1,50	0,18

Beim Vergleich der AUC-Werte mit OBA zur AUC ohne OBA konnte ein statistisch signifikanter Unterschied bei den Radiologen im Teil 2 im verbundenen Wilcoxon-Test ( $p=0,036$ ) und im verbundenen t-Test ( $p=0,048$ ) nachgewiesen werden. Somit verbesserte sich die diagnostische Leistung der Radiologen im Teil 2 der Studie, als die beiden OBA-Fälle aus der ROC-Wertung herausgenommen wurden, signifikant. Die restlichen Signifikanzanalysen der Gruppen: Radiologen im Teil 1, Internisten im Teil 1 und Teil 2 zeigten weder im verbundenen Wilcoxon-Test noch im t-Test statistisch signifikante Differenzen.

### 3.3 Wertigkeit der Radiomorphologien

Die radiomorphologischen Deskriptoren, die am häufigsten von den Radiologen und Internisten für die Fälle mit IPA und die einzelnen Differenzialdiagnosen verwendet wurden, um die Begründung für die jeweilige radiologische Diagnose zu geben, sind in den Tabellen 3-17 und 3-18 in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit aufgeführt. Zusätzlich sind die Fälle der CD-ROM in leichte, schwierige und unterschiedlich diagnostizierte (uneinige) Gruppen eingeteilt worden. Definitionsgemäß wurden leichte Fälle durch 7 von 8 Auswertern richtig

Tab. 3-17: die häufigsten Deskriptoren der Internisten zur Beschreibung der radiologischen Pathomorphologien im Teil 2 der Studie

Diagnose	Häufigste Deskriptoren
	Teil 2 (Bilder plus Klinik)
<b>Aspergillose</b> Leichte Fälle	Höhle (CV) Rundherd (No) subpleuraler Infarkt (SI)
<b>Aspergillose</b> Schwierige Fälle	interstitielle Verschattung (I) peribronchiale Verschattung (PBO) bilaterale Verschattung (BO) Rundherd (No)
<b>Aspergillose</b> Uneinige Fälle	Höhle (CV) interstitielle Verschattung (I) Rundherd (No) bilaterale Verschattung (BO) Konsolidierung (C)
<b>Pneumocystis carinii Pneumonie</b> Leichte Fälle  (keine schwierigen, uneinigen Fälle)	interstitielle Verschattung (I) peribronchiale Verschattung (PBO) perihiläre Verschattung (PH) Konsolidierung (C) bilaterale Verschattung (BO)
<b>Bakterielle Pneumonie</b> Leichte Fälle	interstitielle Verschattung (I) peribronchiale Verschattung (PBO) pleurale Läsion (Erguß) (PI)
<b>Bakterielle Pneumonie</b> Schwierige Fälle	Höhle (CV) Konsolidierung (C)
<b>Bakterielle Pneumonie</b> Uneinige Fälle	interstitielle Verschattung (I) Konsolidierung (C)
<b>Pulmonales Kaposi-Sarkom</b> Leichter Fall	Konsolidierung (C)
<b>Tuberkulose</b> Uneiniger Fall	Rundherd (No)
<b>Pulmonale MAC</b> Uneiniger Fall	Höhle (CV)

Legende:

Leichte Fälle: durch 7 von 8 Internisten richtig oder mit 3 befundet

Schwierige Fälle: durch 7 von 8 Internisten falsch oder mit 3 befundet

Uneinige Fälle: durch je mindestens 2 der Internisten richtig und falsch befundet

Tab. 3-18: die häufigsten Deskriptoren der Radiologen zur Beschreibung der radiologischen Pathomorphologien in Teil 1 und Teil 2 der Studie

Diagnose	Häufigste Deskriptoren	
	Teil 1 (Röntgenbilder)	Teil 2 (Bilder plus Klinik)
<b>Aspergillose</b> Leichte Fälle	Höhle (CV) Rundherd (No) subpleuraler Infarkt (SI)	Höhle (CV) Rundherd (No) subpleuraler Infarkt (SI) interstitielle Verschattung (I) Fleckschatten
<b>Aspergillose</b> Schwierige Fälle	interstitielle Verschattung (I) Konsolidierung (C) peribronchiale Versch. (PBO)	interstitielle Verschattung (I) Konsolidierung (C) peribronchiale Versch. (PBO)
<b>Aspergillose</b> Uneinige Fälle	Höhle (CV) Rundherd (No) Fleckschatten	interstitielle Verschattung (I) Rundherd (No) bilaterale Verschattung (BO)
<b>Pneumocystis carinii</b> <b>Pneumonie</b> Leichte Fälle  (keine schwierigen, un- einigen Fälle)	interstitielle Verschattung (I) peribronchiale Versch. (PBO) Konsolidierung (C) perihiläre Verschattung (PH) bilaterale Verschattung (BO)	interstitielle Verschattung (I) peribronchiale Versch. (PBO) Konsolidierung (C) Luftbronchogramm (AB)
<b>Bakterielle Pneumonie</b> Leichte Fälle	interstitielle Verschattung (I) peribronchiale Versch. (PBO) Konsolidierung (C)	interstitielle Verschattung (I) peribronchiale Versch. (PBO) Konsolidierung (C) pleurale Läsion (Erguß) (Pl) Höhle (CV)
<b>Bakterielle Pneumonie</b> Schwierige Fälle	Höhle (CV) Rundherd (No)	Höhle (CV)
<b>Bakterielle Pneumonie</b> Uneinige Fälle	Konsolidierung (C)	Konsolidierung (C)
<b>Pulmonales Kaposi-Sarkom</b> Leichter Fall	interstitielle Verschattung (I)	Rundherd (No)
<b>Tuberkulose</b> Uneiniger Fall	Rundherd (No)	Rundherd (No)
<b>Pulmonale MAC</b> Uneiniger Fall	Höhle (CV)	Höhle (CV)

oder mit 3, schwierige Fälle durch 7 von 8 Auswertern falsch oder mit 3 und uneinige Fälle durch mindestens 2 Auswerter richtig und mindestens 2 andere Auswerter falsch befundet.

Für die Fälle der Aspergillose wurden die Deskriptoren „Höhle“ und „Rundherd“ am häufigsten verwendet. Sie beschrieben in der Regel die richtig erkannten Fälle mit IPA, wurden aber auch für die richtigen Diagnosen der pulmonalen MAC und pulmonalen Tuberkulose gebraucht. Dabei wurden oft zusätzlich modifizierende Kriterien wie Lokalisation und Höhlenwanddicke angegeben. Aspergillosen, die nicht erkannt wurden, zeigten zwar beispielsweise einen Rundherd, dieser befand sich jedoch apikal und war von fibrotischen, interstitiellen Verdichtungen umgeben, weshalb dann eher eine Tuberkulose vermutet wurde. In anderen Fällen waren die beginnenden Herde so flau, daß unter Erkennen von interstitiellen, peribronchialen und bilateralen Verschattungsformen eher bakterielle Pneumonien diagnostiziert wurden.

Die Pathologie „subpleuraler Infarkt“ wurde einzig zur Beschreibung der IPA angewandt und bedingte meist richtige Entscheidungen.

Desweiteren umfasste die Fall-CD-ROM zwei Fälle der obstruktiven bronchialen Aspergillose. Übliche pathomorphologische Beschreibungen für die OBA waren: „bilaterale Verschattung“, „interstitielle Verschattung“, „Konsolidierung“ und „Rundherd“. Diese wurden bei zwar IPA-typischer Klinik radiologisch meist für bakterielle Pneumonien gehalten.

Der Deskriptor „interstitielle Verschattung“ wurde für die Differenzialdiagnosen insgesamt am häufigsten verwendet und führte meist zum Ausschluß einer IPA.

Wenn die diffusen interstitiellen Verdichtungen oder konfluierenden Fleckschatten mit positivem Luftbronchogramm beidseits perihilar und in den Unterfeldern ohne Vorhandensein von Lymphadenopathie oder Pleuraerguß verteilt waren, diagnostizierten die Teilnehmer relativ sicher eine PCP. Waren die Läsionen jedoch weniger typisch ausgeprägt, beispielsweise einseitig und statt milchglasartig und nodulär eher streifig peribronchial, so wurde häufig eine Bronchopneumonie unterstellt. Das führte bezüglich der Studie trotzdem zum richtigen Entschluß für eine der Differenzialdiagnosen.

Die bakterielle Pneumonie wurde in der Regel mit einseitig interstitiellen, peribronchialen bis fleckig-konsolidierten Verdichtungen charakterisiert. Unterstützt wurde die Entscheidung, wenn zusätzlich ein Erguß vorhanden war.

Schwierigkeiten machten zwei einschmelzende Pneumonien mit Rundherdbildung, die oft als IPA diagnostiziert wurden. Auch beim Vorhandensein bronchopneumonischer Infiltrate in einer Lunge mit bekannter aspergillotischer Höhle traten Probleme auf, obwohl durch anam-

nestische Angaben und die Benennung des Läsionsortes auf die relevante Läsion hingewiesen wurde.

### 3.4 Vergleich der Kliniker und Radiologen

Die AUC-Werte der beiden Facharztgruppen wurden mit Hilfe von Signifikanztests auf relevante Unterschiede verglichen. Die entsprechenden Resultate sind in der Tab. 3-19 abgebildet. Die Ergebnisse der Radiologen im Teil 1 (medianer AUC-Wert 0,74) wurden mit den Ergebnissen der Kliniker im Teil 1 (medianer AUC-Wert 0,88) verglichen.

Tab. 3-19: Signifikanztests für den Vergleich von Radiologen und Klinikern in Teil 1 und Teil 2.

	verbundener Wilcoxon		verbundener t-Test	
	Test-Wert	p-Wert	Test-Wert	p-Wert
Radiologen Teil 1-Bild: Internisten Teil 1-Klinik	1,82	0,069	2,31	0,054
Radiologen Teil 2-Klinik + Bild: Internisten Teil 2-Klinik + Bild	1,12	0,26	1,052	0,33
Radiologen Teil 1-Bild: Internisten Teil 2-Klinik + Bild	1,12	0,26	1,49	0,18
Internisten Teil 1-Klinik: Radiologen Teil 2-Klinik + Bild	0,28	0,78	0,40	0,70

Bei Anwendung des verbundenen Wilcoxon-Tests ( $p=0,069$ ) und des verbundenen t-Tests ( $p=0,054$ ) positionierten sich die p-Werte zwar oberhalb der Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05, zeigten aber im Trend ein besseres Abschneiden der Kliniker im Teil 1.

In der Abb. 3-5 wurde die Verteilung der AUC-Werte und die Position des Medians für die Untersuchergruppen im Teil 1 und Teil 2 graphisch dargestellt.

Die Kästchen begrenzen die Interquartildistanz. Das heißt, daß 25% der AUC-Werte unter dem Unterrand des Kästchens und 25% der AUC-Werte oberhalb des Oberrandes des Kästchens liegen. Die Linien, die von den Kästchen ausgehen, umfassen zusätzlich alle AUC-

Werte, die innerhalb der inneren Eingrenzung liegen. Diese ist als das 1,5fache der Interquartildistanz definiert. Ausreißer außerhalb der inneren Eingrenzung traten in dieser Studie nicht auf. Sie wären sonst als Punkte ober- bzw. unterhalb der inneren Eingrenzung abgebildet worden. Aus der Darstellung wurde ersichtlich, daß die AUC-Einzelwerte in der Gruppe der Radiologen geringer streuten als in der Gruppe der Internisten, deren Streuung im ersten Studienteil am größten war, während die Radiologen im zweiten Studienteil die ähnlichsten Ergebnisse erreichten. In beiden Untersuchergruppen glichen sich die AUC-Werte im zweiten Studienteil einander an.

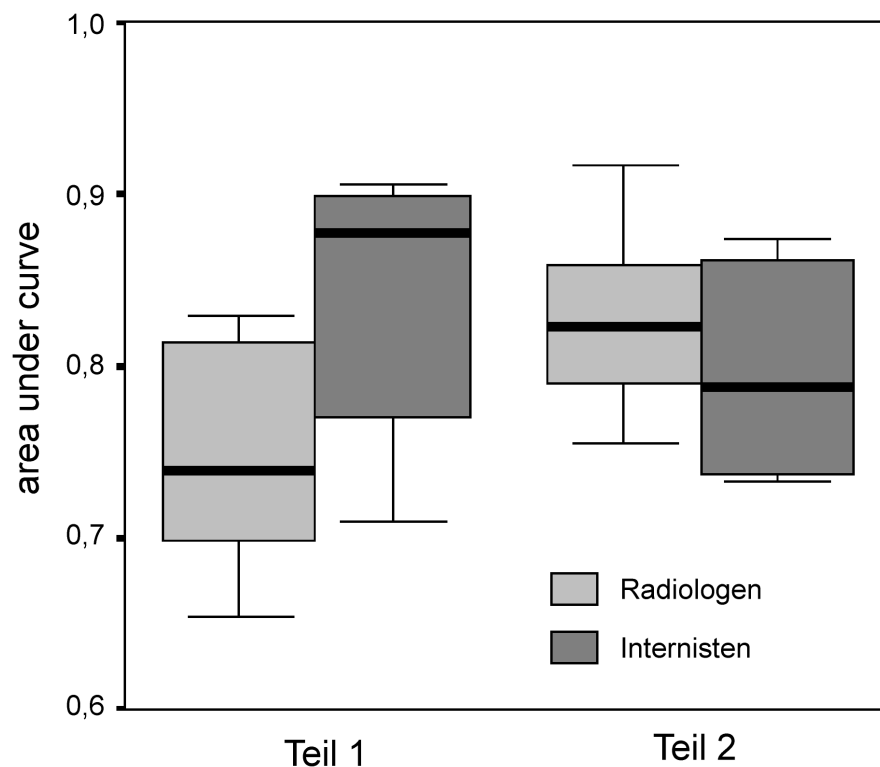


Abb. 3-5: statistische Verteilung und Median der AUC im Box-Plot für die Untersuchergruppen in Teil 1 und Teil 2

Bei keinem der drei diagnostischen Verfahren (a) Bilder allein, (b) Klinik allein und (c) Bilder plus Klinik bestand die Gefahr, daß die ROC-Kurven inklusive der 95%-Konfidenzintervalle die Zufalls-ROC-Kurve erreichten. Somit zeigten alle Verfahren, daß sie einen Beitrag zur Diagnose der IPA bei HIV-Infektion leisteten.

Beide Untersuchergruppen waren durch Fachärzte mit Erfahrung im Bereich der opportunistischen Lungenerkrankungen gekennzeichnet und beide konnten die Fälle der Differenzialdiagnosen sicherer und in höherem Anteil erkennen als die Fälle der Aspergillose.

Im ersten Studienteil erzielten die Internisten mit Hilfe der klinischen Informationen im Trend eine bessere diagnostische Leistung, als die Radiologen unter Verwendung der alleinigen Röntgenthoraces ( $p < 0,07$ ).

Im zweiten Studienteil konnten die Radiologen ihre Diskriminierungsfähigkeit signifikant verbessern, während die Internisten keinen diagnostischen Zugewinn durch die Röntgenthoraces erzielten. Bezüglich der diagnostischen Leistung der Radiologen im Teil 2 und der Internisten im Teil 2 bzw. im Teil 1 ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen. Die diagnostischen Verfahren: alleinige Klinik und Klinik plus Röntgenbild waren also durch ähnliche diagnostische Leistungen gekennzeichnet.

Die Radiologen diagnostizierten im ersten Studienteil weniger Fälle mit IPA richtig als die Internisten. Im zweiten Teil hingegen erhöhte sich die Zahl der korrekt diagnostizierten IPFälle der Radiologen und lag über der Zahl der Internisten im Teil 2. Das zeigte ebenfalls, daß die detaillierte klinische Information die diagnostische Diskriminierung der Radiologen verbesserte. Außerdem konnten die Radiologen mit Hilfe der Klinik im Teil 2 auch den Anteil richtig gelöster Differenzialdiagnosen erhöhen. Das betraf sowohl den Anteil der PCP-Fälle als auch den der bakteriellen Pneumonien.

Trotz klinischer Angaben im Teil 2 erhöhte sich der Anteil nicht eindeutig diagnostizierbarer Fälle mit IPA während die Zahl der nicht eindeutig befundeten Differenzialdiagnosen konstant blieb. Also ermöglichte die zusätzliche klinische Information den Radiologen keine komplett höhere diagnostische Sicherheit. Die Röntgenthoraces steigerten jedoch die diagnostische Sicherheit der Internisten beim Lösen von Teil 2 der Fall-CD-ROM. Denn sie trafen mehr sichere Entscheidungen und verwendeten die Konfidenzstufe „unentschieden“ (3) seltener als im Teil 1. Im Ergebnis wurden jedoch weniger Fälle mit IPA richtig befundet als in Teil 1.

Die Internisten konnten etwa die Hälfte der mittels Klinik im Teil 1 falsch befundeten Fälle unter Verwendung des Thoraxbildes in Teil 2 richtig lösen. Gleichzeitig provozierten die Röntgenthoraces aber eine Reihe neuer, falsch diagnostizierter Fälle. Bezüglich der Differenzialdiagnosen konnten die Röntgenbilder zur besseren Befundung der PCP und der bakteriellen Pneumonie genutzt werden.

Trotz geringer Fallzahl sollen die Ergebnisse der anderen Differenzialdiagnosen mit je nur einem Vertreter beschrieben werden. Der Fall der Tuberkulose war klinisch an Hand der hohen CD4-Zellzahl zur IPA zu diskriminieren. Das führte dazu, daß sich im Teil 1 insgesamt mehr Internisten als Radiologen richtig entschieden und sich nur wenige Internisten durch das Röntgenbild im zweiten Teil von der korrekten Diagnose abbringen ließen. Hingegen konnten



die Radiologen ihre AUC mit Hilfe der klinischen Angaben in Teil 2 erhöhen. Die atypische pulmonale Mykobakteriose war radiologisch durch diskrete Fleckschatten und eine verwirrende post-PCP-Zyste schwer einzuordnen. Auch die klinischen Angaben waren wenig richtungsweisend. Deshalb wurde dieser Fall nicht selten falsch befundet. Der Fall des Kaposi-Sarkoms konnte klinisch und radiologisch gleichermaßen mit unterschiedlicher Sicherheit zur Aspergillose diskriminiert werden. Die Tuberkulose und das Kaposi-Sarkom erlaubten auf Grund ihrer typischen Radiomorphologie teilweise eine exakte richtige Diagnose.

### 3.5 Fallbeispiele

#### Fall 1:



Abb.3-6: p.a. Röntgenthorax bei Aufnahme des Patienten mit Läsionen in rechtem und linkem Mittelfeld

Ein 38-jähriger homosexueller Patient litt an einer seit 1992 bekannten HIV-Infektion. Er war bereits im April 1996 an einer PCP sowie an einer disseminierten MAC-Infektion erkrankt. Er stellte sich im Juli 1996 mit Fieber, unproduktivem Husten und Gewichtsverlust von > 10% im Verlauf der letzten drei Monate vor. Anamnestisch hatte er eine orale PCP-Prophylaxe betrieben und während der letzten drei Monate Kortikosteroide, aber keine antiretroviralen Medikamente eingenommen. Seine CD4-Zellen waren auf < 50 /  $\mu$ l und die Granulozyten auf

500 /  $\mu$ l abgesunken. Im Röntgenthorax (Abb. 3-6) zeigten sich in Projektion auf die siebte dorsale Rippe rechts und die fünfte dorsale Rippe links rundherdhafte Verschattungen, von denen die rechte Verdichtung unscharf begrenzt war und sich die linke Verdichtung glatt berandete, von homogenerer Dichte mit zentraler Aufhellung im Sinne einer Einschmelzung darbot. Aspergillushyphen konnten mikroskopisch in der transbronchialen Biopsie nachgewiesen werden.

Dieser Fall wurde von allen acht Radiologen richtig positiv, als IPA bewertet. Durch die Internisten wurde er zusätzlich zu den richtigen Befunden im Klinikteil zweimal mit 3, einmal falsch negativ und im Teil 2 je einmal mit 3 und falsch negativ diagnostiziert.

Fall 2:

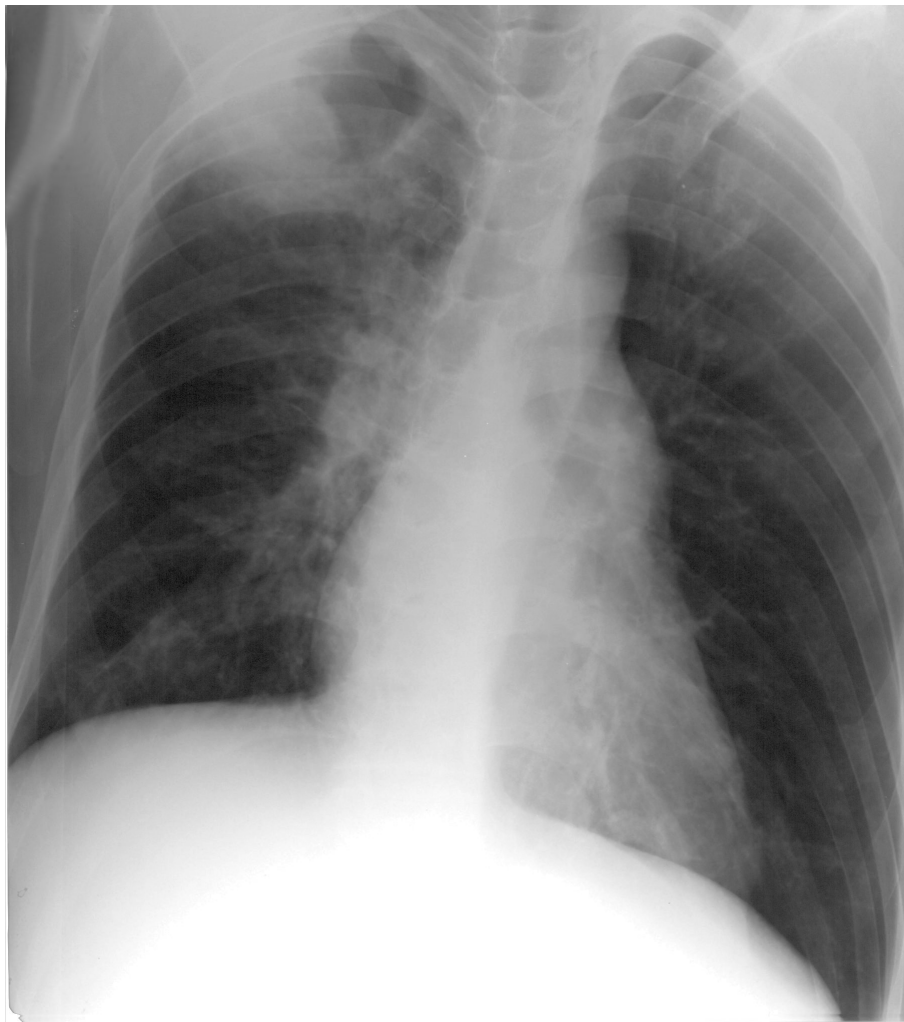


Abb. 3-7: p.a. Röntgenthorax bei Aufnahme des Patienten mit zu diagnostizierender Pathologie im rechtem Oberfeld

Ein 45-jähriger Patient mit seit sieben Jahren bekannter HIV-Infektion stellte sich vor. Er litt vor einem Jahr an einer PCP und an einer atypischen Mykobakteriose, die beide antibiotisch behandelt wurden. Die damals begonnene Therapie mit AZT wurde unvollständig durchgeführt und hatte eine Neutropenie induziert. Aktuell bestanden seit längerer Zeit Husten und Fieber bis 39°C und das Gewicht war zurückgegangen. Als sich der Patient in ärztliche Behandlung begab, waren die CD4-Zellen unter 50 Zellen /  $\mu$ l gesunken.

Im durchgeführten Thorax-Röntgenbild zeigte sich rechts eine apikale pleuraständige Höhle mit dicker unscharf begrenzter, also noch entzündlicher Höhlenwand. In der Höhle befand sich eine homogene Masse, die von einer großen Luftsichel umgeben war (Abb. 3-7).

Eine transthorakale Biopsie erbrachte den mikroskopischen Nachweis einer Aspergillose. Die IPA wurde akut mit Amphotericin und als Erhaltungsmedikation mit Itraconazol behandelt. Etwa vier Monate später traten Fieber und Husten wieder verstärkt auf. Die CD4-Zellen waren inzwischen unter die Nachweisgrenze gesunken. Im Röntgenthorax (Abb. 3-8) zeigte sich rechts apikal eine leere, im Vergleich zur Voraufnahme dünnwandigere Kaverne.



Abb. 3-8: p.a. Röntgenthorax bei Wiederaufnahme mit neu aufgetretener Pathologie im rechten Mittelfeld

Zusätzlich befand sich im peripheren Mittelfeld rechts ein neuer Rundherd, der unscharf begrenzt war. Auch diesmal wurden Aspergillusmykosen in der Biopsie gefunden. Trotz Intensivierung der Therapie kam es neun Monate später zu einer fulminanten, letal endenden bakteriellen Pneumonie, die mit stark reduziertem Allgemeinzustand, hohem Fieber, Husten, Tachypnoe und auskultatorischen Rasselgeräuschen einherging. Im Röntgenbild zeigten sich dicht konfluierende Fleckschatten im rechten Mittel- und Unterfeld sowie ein entzündlicher Erguß im kleinen Lappenspalt. Die bekannte Höhle im rechten Oberfeld war nun dünnwandiger und ein Nekroseball hatte sich erneut gebildet (Abb. 3-9).

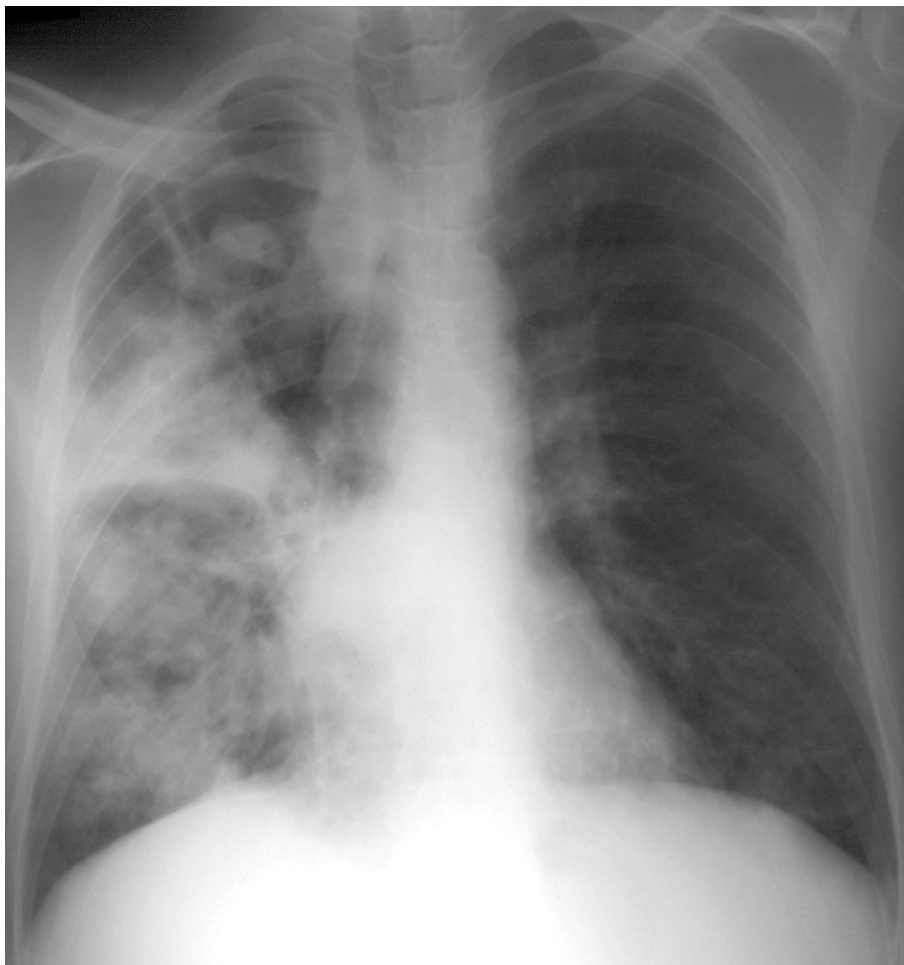


Abb. 3-9: p.a. Röntgenthorax bei Wiederaufnahme mit bekannter Kaverne im rechten Oberfeld und neuem Infiltrat im rechten Mittel- und Unterfeld

Die Pathologien des Thoraxbildes der Abb. 3-7 wurden von allen Teilnehmern mit „Höhle“, „Nekrose“ und „Luftsichelzeichen“ beschrieben und durch die Radiologen in beiden Studienteilen komplett richtig gelöst.

Die Internisten diagnostizierten diesen Fall ebenfalls richtig, lediglich mit geringem Anteil von Lösung 3. Möglicherweise geschah das infolge der differenzialdiagnostischen Restunsicherheit einer Tuberkulose, wie es aus einigen Kommentaren ersichtlich war.

Die Pathologien der Abb. 3-8 wurden mit „Höhle“, „Rundherd“ und seltener mit „subpleuraler Infarkt“ und „Konsolidierung“ beschrieben. In der Regel entschieden sich Kliniker und Radiologen richtig, bis auf Ausnahmen in denen die Differenzialdiagnose der Tuberkulose eine unentschiedene, bzw. falsche Diagnose hervorrief.

Die Radiologen, welche die alte apikale Kaverne unberücksichtigt ließen, diagnostizierten das Bild der Abb. 3-9 unter Beschreibung einer Konsolidierung als bakterielle Pneumonie. Die wenigen Radiologen, die auch die Kaverne einbezogen, trafen meist die falsche Entscheidung. Unabhängig vom Deskriptor befundeten die meisten Internisten dieses Bild falsch als IPA.

#### Fall 3:



Abb. 3-10: p.a. Röntgenthorax bei Aufnahme des Patienten mit pathologischen Veränderungen der Mittel- und Unterfelder beidseits

Ein 37-jähriger Patient mit seit drei Jahren bekannter HIV-Infektion war bereits vor zwei Jahren an einer PCP und an einer Soorösophagitis erkrankt. Er war alkoholabhängig und rauchte

Marijuana. Seit zwei Monaten litt er an zunehmendem Husten, an Kurzatmigkeit und Fieber bis 40°C. Bei der stationären Aufnahme wurde eine AZT-induzierte Leukopenie und eine CD4-Zellzahl von 16 Zellen /  $\mu$ l diagnostiziert. Der Röntgenthorax zeigte leichte Infiltrate in beiden Unterfeldern, woraufhin mit Cotrimoxazol behandelt wurde, was aber die drastische Verschlechterung der Atemfunktion nicht aufzuhalten vermochte (Abb. 3-10).

In der daraufhin durchgeführten Bronchoskopie wurde eine fremdkörperartige amorphe Masse aus Nekrose und Mukus aus dem linken Unterlappenbronchus entfernt. Diese bestand mikroskopisch aus Aspergillushyphen und -sporen. Mit Therapiebeginn durch Itraconazol konnte die radiologische und mikrobiologische Besserung erreicht werden. Nach vier Monaten kam es infolge von Urosepsis und wiederholten bakteriellen Pneumonien zum Tod des Patienten.

Dieser Fall der OBA wurde durch die Internisten in beiden Studienteilen sehr unterschiedlich beurteilt und oft mit „Konsolidierung“, „Rundherd“ und „bilateraler Verschattung“ beschrieben. Auch die Radiologen diagnostizierten unter Erkennen von „Konsolidierung“, „interstitielle Verschattung“ und „peribronchiale Verschattung“ meist eine bakterielle Pneumonie.

#### Fall 4:

Ein 37-jähriger homosexueller Patient litt seit drei Wochen an Husten und zunehmender Atemnot. Bei der Aufnahme zeigte er eine Lippenzyanose und bei der Auskultation war das Atemgeräusch über beiden Lungen verschärft. Im Krankenhaus wurde die Erstdiagnose einer HIV-Infektion gestellt.

Die CD4-Zellen waren bereits auf 40 Zellen /  $\mu$ l gesunken und in der Bronchiallavage wurden Pneumozysten mikroskopiert.

Im Röntgenthorax wurden beidseits perihilär streifige Verdichtungen im Mittel- und Unterfeld gesehen, die sich bereits in Richtung fleckig konfluierende Verschattungen mit positivem Bronchopneumogramm entwickelt hatten (Abb. 3-11).

Deshalb wurde eine fünf-wöchige PCP-Therapie mit Cotrimoxazol begonnen und für zehn Tage zusätzlich ein Kortikosteroid gegeben, worunter sich der Zustand des Patienten langsam besserte. Dieser Röntgenthorax war für fast alle Radiologen und Internisten gut als Pneumocystis carinii Pneumonie zu beurteilen und wurde durch die Deskriptoren „interstitielle Verschattung“, „perihiläre Verschattung“ und „bilaterale Verschattung“ beschrieben.

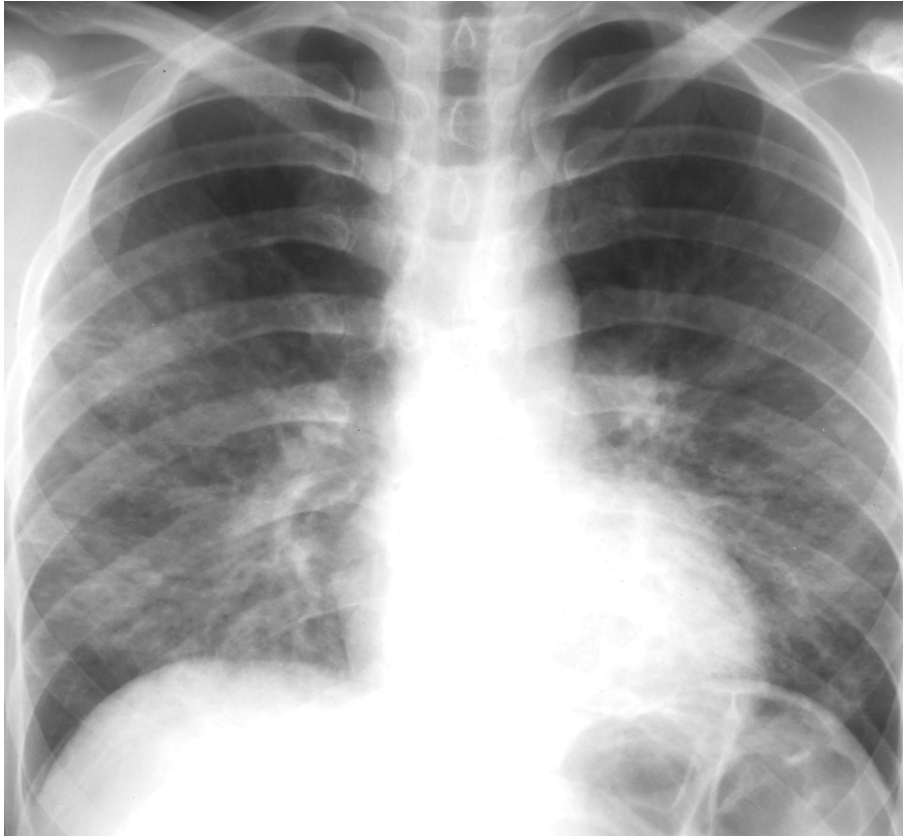


Abb. 3-11: p.a. Aufnahmethorax mit Verschattungen in den Unter- und Mittelfeldern beider Lungen

#### 4. Diskussion

Die invasive pulmonale Aspergillose bei nicht HIV-infizierten immunsupprimierten Patienten zählt zu den häufigeren Diagnosen. Sie ereignet sich aber nur selten bei Patienten mit HIV. Entsprechend wenig Untersuchungen wurden bislang zu der Bedeutung von Röntgenthorax und klinischer Information für die Diagnose dieser Erkrankung durchgeführt. Dennoch steht der Röntgenthorax in der Regel am Anfang der diagnostischen Bildgebung bei Verdacht auf eine pulmonale Erkrankung bei einem HIV-infizierten Patienten. Seine Beurteilung hat somit entscheidenden Einfluss auf den diagnostischen und therapeutischen Verlauf der Krankheit. Ziel der vorliegenden ROC-Studie war die Wertigkeit des p.a. Röntgenthorax und der dazugehörigen Klinik für die korrekte differenzialdiagnostische Unterscheidung der IPA von anderen pulmonalen Komplikationen bei HIV-Infektion zu beurteilen. Dazu wurde die diagnostische Leistung ermittelt, die spezialisierte Internisten mit Hilfe detaillierter klinischer Daten erreichten und es wurde der Nutzen zusätzlich verfügbarer Röntgenthoraces untersucht. Außerdem wurde die Bedeutung des Röntgenthorax für die Diagnose des erfahrenen Radiologen bestimmt und anschließend ermittelt, ob die diagnostische Leistung durch zusätzliche klinische Angaben signifikant verbessert wurde. Zur Steigerung der Aussagekraft wurden die Teilnehmer gebeten, die gesamte fünf-stufige Konfidenzskala in die Diagnosen einzubringen. Um den Einfluß der klinischen Information auf die diagnostische Entscheidung des Radiologen zu untersuchen, wurde bereits eine Reihe von Studien durchgeführt. Für die vorstellbaren Beziehungen zwischen Klinik und Röntgenbild existierten verschiedene Vertreter in der Literatur. Zum einen wurde berichtet, daß die zusätzlichen klinischen Informationen den Anteil richtig erkannter Fälle erhöhten [52, 53, 54, 55, 56], wobei teilweise auch die Zahl der falsch positiv befundeten Fälle anstieg. Außerdem erhöhte die Klinik den Anteil sicherer Befunde [53]. In den Studien anderer Autoren wurde kein signifikanter Einfluß der klinischen Angaben auf die radiologische Diagnose gefunden [57, 58]. Einigkeit herrschte in der Literatur jedoch dahingehend, daß die Form der ROC-Studie geeignet ist, die diagnostische Variabilität und Leistung verschiedener Verfahren und verschiedener Fachärzte zu untersuchen [59]. Im Unterschied zu den bisherigen Studien wurde im Rahmen dieser Studie nicht die Diskriminierung normal zu pathologisch, sondern IPA zur Differenzialdiagnose geprüft. Außerdem untersuchten jene Studien nicht das Stellen der richtigen Diagnose, sondern das Erkennen der richtigen radiologischen Pathomorphologie. Aus diesen Gründen waren jene Ergebnisse nur begrenzt mit dieser Studie vergleichbar.



Ein erschwerender Faktor bei der Diagnose der Röntgenthoraces der vorliegenden Studie war sicherlich das Fehlen von seitlichen Röntgenaufnahmen sowie von Voraufnahmen. Zusätzlich verfügen die Lungen über ein begrenztes Repertoire, auf pathologische Einflüsse zu reagieren, weshalb die isolierten Pathomorphologien der Röntgenthoraces nicht immer spezifisch interpretierbar sind. Auch am Beispiel dieser Studie zeigte sich, daß trotz der übersichtlichen Auswahl von Differenzialdiagnosen an Hand vieler radiologischer Befunde, nur unter Schwierigkeiten sichere Diagnosen gestellt werden konnten. Die Differenzialdiagnosen umfassten die Pneumocystis carinii Pneumonie, die bakterielle Pneumonie, die Mycobakterium avium intracellulare Pneumonie, die pulmonale Tuberkulose und das pulmonale Kaposi-Sarkom.

Zusätzlich wurden Thoraces mit komplexen bildmorphologischen Veränderungen in die Studie eingeschlossen. Das entsprach der realen Situation bei HIV-Infizierten, da diese anamnestisch oft schon von HIV-assoziierten und HIV-unabhängigen Lungenerkrankungen betroffen waren. Weiterhin wurden, um die Bandbreite an Pathologien zu präsentieren, neben charakteristisch ausgeprägten Fällen auch atypische Formen für die CD-ROM verwendet. Dazu gehörten zwei obstruktive bronchiale Aspergillosen, eine einseitige PCP und eine einschmelzende bakterielle Pneumonie sowie Fälle mit diskreten radiologischen Veränderungen.

Zur Bedeutung klinischer Angaben für die Diagnose der IPA existieren bislang nur wenige Veröffentlichungen. Aus diesem Grund gab es für diese Studie keine Vorbilder für den Umfang und den Inhalt der klinischen Texte. Gleichzeitig war es aus organisatorischen Gründen nicht möglich, die kompletten Krankenakten im Rahmen der Studie vorzulegen, obwohl das am ehesten einer realen Situation entsprochen hätte. Deshalb wurde in der Auswertung auf die relativen Unterschiede und Veränderungen der Testergebnisse mehr Wert gelegt als auf die absoluten Testresultate.

Die Diagnose der IPA auf der Basis kurzer klinischer Texte zu stellen, wurde von den Internisten im Teil 1 als große Herausforderung empfunden, zumal die Klinik der IPA keine spezifischen Charakteristika bot. Die Aufnahme von Risikofaktoren und von detaillierten Angaben zum Immunstatus in die klinischen Texte der CD-ROM könnte die trotzdem hohe diagnostische Leistung dieses Studienteils begründen. Möglicherweise war die Auswahl der klinischen Informationen zu selektiv, sodaß die klinische Situation verfälscht wurde.

Zu den Risikofaktoren für eine IPA gehörten: eine vorangegangene Kortikosteroidtherapie, anamnestisch eine erfolglose Antibiose insbesondere mit Breitspektrumantibiotika, das Rauchen von Marihuana [32], eine Leukopenie und eine CD4-Zellzahl unter 50 /  $\mu$ l. Genauso existierten klinische Zeichen, die eine der Differenzialdiagnosen wahrscheinlicher machten:

eine kurze HIV-Anamnese, eine CD4-Zellzahl über 70 /  $\mu$ l, keine Prophylaxe für PCP oder eine bereits durchgemachte PCP. Obdachlosigkeit sprach für eine Tuberkulose, der intravenöse Drogenabusus war ein Hinweis auf eine bakterielle Herdpneumonie, das disseminierte Kaposi-Sarkom wies auf ein pulmonales Kaposi-Sarkom hin. Weiterhin verfügten alle Internisten über eine Spezialisierung für opportunistische Erkrankungen, wie sie in der Radiologie in der Regel nicht möglich ist.

Neben diesen medizinischen Variablen kamen eine Reihe unsystematischer Faktoren wie die Betrachtungszeit, die Umgebungshelligkeit und andere äußere Bedingungen in Betracht, Einfluß auf die Entscheidung des Untersuchers zu nehmen. Da diese Faktoren im Rahmen der vorliegenden Studie nicht untersucht wurden und aus organisatorischen Gründen nicht standardisiert werden konnten, mussten sie als unsystematische Fehler toleriert werden [60]. Dennoch konnte davon ausgegangen werden, daß die Bedingungen während der Bearbeitung der Fall-CD-ROM meist dem realen Arbeitsumfeld entsprachen. Es war wichtiger, daß sich diese Variablen während der Bearbeitungszeit und zwischen Teil 1 und Teil 2 nicht veränderten und somit die mittels gepaarter Signifikanztests geprüften Veränderungen der diagnostischen Leistung aussagekräftig waren [61].

Um die Wirkung der unterschiedlichen Trefferrate zu eliminieren, wurde durch die Benennung der Läsionsorte im Röntgenbild die Bewertung der richtigen Läsion gewährleistet. Es existiert jedoch die Meinung in der Literatur, daß dieser Vorgang die diagnostische Leistung erhöhen würde [62, 63], aber auch daß die Leistung darunter zurückginge [64]. Zur Steigerung der Aussagekraft wurden die Teilnehmer gebeten, die gesamte fünf-stufige Konfidenzskala in die Diagnosen einzubringen.

#### 4.1 Ergebnisse der Kliniker

Wenngleich die Internisten die Fälle der CD-ROM im Teil 1 sehr unterschiedlich beurteilten und mit der höchsten Standardabweichung zum mittleren AUC-Wert eine große Streuung innerhalb ihrer Gruppe zeigten, war die diagnostische Leistung insgesamt die höchste der Studie. Denn obwohl sich die Fälle der pulmonalen Aspergillose klinisch mit unspezifischen Symptomen präsentierten, existierten klinische Hinweise, die für die Diagnose einer IPA sprachen. Mit Hilfe dieser klinischen Hinweise gelang den Internisten die Diskriminierung der IPA.

Der zweite Studienteil war gekennzeichnet durch die Aufgabe, die Diagnose auf der Basis der klinischen Angaben in Einklang mit den Befunden des Röntgenthorax zu bringen. Die Internisten konnten insgesamt von der Bildgebung im Teil 2 bezüglich des Erkennens der IPA nicht profitieren. Fälle, die sich mit IPA-charakteristischer Radiomorphologie wie Rundherden sowie Höhlen mit Nekrose und Luftsichel präsentierten, bereiteten keine Schwierigkeiten. Es konnten sogar einige klinisch schwierige Fälle vom Teil 1 korrigiert werden. Insgesamt sank jedoch die Zahl der richtig befundeten Aspergillosen und ihr falsch befundeter Anteil stieg. Das begründete sich vor allem in radiologisch schwierigen Fällen wie beispielsweise der obstruktiven pulmonalen Aspergillose. Zusätzlich standen IPA-Fälle mit sehr diskreter Pathomorphologie zur Diagnose. Deren richtige Befundung wurde in zwei Fällen durch die schlechte Bildqualität erschwert. Außerdem hatten diese Patienten oft schon eine Reihe pulmonaler Komplikationen durchlaufen. Schließlich litten die Patienten oft an chronischer Bronchitis. Diese Faktoren bedingten zusätzliche, möglicherweise verwirrende interstitielle und peribronchiale Verschattungsformen. Sie könnten erklären, warum die Internisten trotz widersprechender Klinik diese Fälle oft als bakterielle Pneumonie oder PCP diagnostizierten. So wurden im Teil 1 richtig erkannte Fälle mit Aspergillose im Teil 2 falsch befundet, während die radiologisch leichteren Fälle in der Regel im Teil 1 schon richtig befundet worden waren. In radiologisch komplexen Fällen war es nötig, genau zwischen alten Pathologien und frischen Veränderungen zu unterscheiden. Es war außerdem sinnvoll bei klinisch und radiologisch diskrepanten Befunden an die OBA zu denken.

Der Ausschluß der IPA, d.h. die Diagnose der Differenzialdiagnosen gelang den Klinikern in beiden Studienteilen besser als die Entscheidung für die IPA. Falsch befundene differenzialdiagnostische Bilder waren oft durch komplexe Pathologien gekennzeichnet. Das waren beispielsweise akute bronchopneumonische Infiltrate mit alter Oberfeldkaverne oder mit zusätzlichen postentzündlichen Veränderungen in den Lungen. Die PCP konnte sowohl mit den klinischen Angaben als auch mit den Röntgenthoraces besser als die anderen Diagnosen erkannt werden. Offenbar waren die klinische Situation und die Radiomorphologie leichter von der Aspergillose zu unterscheiden. Die Fälle mit bakterieller Pneumonie konnten infolge komplexer, diskreter und vor allem unspezifischerer Radiomorphologien weniger gut zur IPA diskriminiert werden. Die drei einzelnen Differenzialdiagnosen Tuberkulose, MAC und Kaposi-Sarkom erlaubten infolge ihrer geringen Zahl keine verallgemeinernde Aussage. Auffällig war jedoch, daß die Röntgenbilder keinen weiteren Nutzen für die Diagnosen erbrachten und die drei Fälle mit unterschiedlichem Erfolg und nicht ohne diagnostische Probleme zur Aspergil-

lose diskriminiert wurden. Trotzdem konnten das Kaposi-Sarkom und die Tuberkulose von einigen Internisten direkt als solche identifiziert werden.

#### 4.2 Ergebnisse der Radiologen

Beim Bearbeiten des ersten Studienteils waren die Radiologen durch die Einführungsseite der CD-ROM bereits über die Grunderkrankung und die ungefähren Verhältnisse der zur Auswahl stehenden Diagnosen bei den Patienten der Fall-CD-ROM informiert. Sie verfügten also bereits über ein Minimum klinischer Informationen.

Mit einer mittleren AUC von 0,75 und dem kleinsten AUC-Wert im Konfidenzintervall von 0,64 leistete der Röntgenthorax im Teil 1 der Studie einen deutlichen Beitrag bei der Diskriminierung der invasiven pulmonalen Aspergillose bei HIV-infizierten Patienten. Die diagnostische Leistung der Radiologen erbrachte aber auch eine signifikante Überlegenheit des zweiten Studienteils mit Röntgenthoraces und klinischer Information gegenüber dem ersten Studienteil mit alleinigem Röntgenthorax. Darin zeigte sich, daß die Radiologen in der Lage waren, die zusätzliche klinische Information für die Diagnose der IPA zu nutzen, wie es bereits in der Literatur berichtet wurde [56]. Im Gegensatz zu anderen Studien erhöhte sich der falsch positive Anteil der Fälle mit Aspergillose nicht, sondern verringerte sich sogar [54, 65].

Die ausführlichen klinischen Informationen im zweiten Studienteil ermöglichten die Korrektur der radiologisch falsch diagnostizierten Fälle mit IPA und so den Anstieg der Zahl der richtigen Diagnosen. Zusammen mit den ebenfalls besser erkannten Differenzialdiagnosen bewirkte das eine signifikante Verbesserung der diagnostischen Leistung im Teil 2.

Wahrscheinlich wurde die Klinik im Teil 2 nicht so stark gewichtet, daß dabei neue Problemfälle entstehen konnten. Sie wurde lediglich bei bestehenden radiologischen Unklarheiten zur Hilfe herangezogen. Dennoch bedingten die klinischen Angaben nicht nur eine Korrektur zur richtigen Diagnose, sondern auch einen Entschluß in Richtung „unentschieden“ (3). Das betraf insbesondere Fälle, in denen der Widerspruch aus Klinik und radiologischer Information nicht vereinbar war oder die Klinik keine diagnostische Spezifizierung einer mehrdeutigen Pathomorphologie lieferte.

Die trotz richtungsweisender Klinik auch im Teil 2 falsch gelösten IPA-Fälle waren durch sehr dezente rundherdhafte Verschattungen gekennzeichnet und wurden meist als Bronchopneumonien gewertet. Schwierigkeiten machte außerdem eine IPA, die durch eine homogene Verdichtung im linken Apex der Lunge gekennzeichnet war. Ihre Begrenzung war durch eine

Überlagerung der Randstrukturen nicht gut einsehbar und sie war auch mit klinischer Information nicht gut von einer Tuberkulose zu diskriminieren.

Die Fälle, die im zweiten Studienteil besser gelöst wurden, zeichneten sich zur Hälfte durch Radiomorphologien aus, die von einem Teil der Radiologen bereits im Teil 1 richtig befundet wurden, da sie Höhlen und Rundherde aufwiesen. Doch erst durch die Klinik im Teil 2 entschieden sich auch die restlichen Radiologen gegen eine Tuberkulose bzw. einen bakteriellen Abszeß und für die IPA. Die andere Hälfte der Fälle wies schwer einzuordnende Morphologien auf und die Diagnosen konnten durch eine auf IPA hinweisende Klinik korrigiert werden.

Die Anzahl der richtig befundeten Differenzialdiagnosen war in beiden Studienteilen größer als die der richtig befundeten Fälle mit IPA. Das war insbesondere durch die weitgehend richtig diagnostizierten Fälle mit PCP zu erklären. Die Fälle der PCP wurden zum größten Teil richtig negativ gelöst. In schwierigeren Fällen mit beispielsweise einseitigen oder homogenen, bis nach peripher reichenden Infiltraten konnten die Falschdiagnosen durch klinische Hinweise korrigiert werden. Dazu gehörten hohe CD4-Zellzahlen und anamnestisch unvollständige PCP-Prophylaxen.

Auch die bakterielle Pneumonie wurde im Teil 1 zu größerem prozentualen Anteil richtig gelöst als die Aspergillose im Teil 1. Die falsch befundeten Fälle mit bakterieller Pneumonie waren möglicherweise ein Resultat der erhöhten Empfindlichkeit für die Manifestationsformen der IPA während der Bildanalyse. Das war am Beispiel einer inhomogen verschatteten Lobarpneumonie, einer abszedierenden Rundherdpneumonie oder einem grobfleckigen Infiltrat der Mittel- und Unterfelder bei gleichzeitig vorbestehender Oberlappenkaverne ersichtlich. Diese Fälle wurden in ihrer Bewertung auch durch klinische Angaben im Teil 2 kaum beeinflusst.

#### 4.3 Vergleich der Kliniker und Radiologen

Zu 80 bis 90% gehörten im Teil 2 die schwierigen Fälle der Internisten auch zu denen der Radiologen. Aber infolge der fachärztlichen Ausrichtung wichteten die Radiologen die Röntgenbilder in der Regel stärker als die klinischen Angaben, während sich die Internisten mehr auf die Hinweise der Klinik verließen. Als Beispiel konnte der Fall einer IPA dienen, die radiologisch durch streifige Verdichtungen im linken Mittelfeld und rechts apikal subpleurale, fleckig-streifige Verdichtungen sowie durch einen Fleckschatten im linken Unterfeld gekenn-

zeichnet war. Diese schwer einzuordnenden Pathologien wurden durch die Radiologen, als diesen nur der Röntgenthorax zu Verfügung stand, mehrheitlich falsch diagnostiziert. Die teilweise richtungsweisenden klinischen Angaben bewirkten, daß die Internisten weder in Teil 1 noch in Teil 2 Probleme mit der richtigen Diagnose hatten. Hingegen entschieden sich nur einige der Radiologen mit Hilfe der Klinik im Teil 2 für die korrekte Diagnose.

Klinisch und radiologisch anspruchsvolle Fälle bereiteten beiden Facharztgruppen Schwierigkeiten. Auch in der Beschreibung der Pathologien gab es wenig Unterschiede, obwohl die Internisten die Morphologie weniger deskriptiv beschrieben, sondern gern gleich die Diagnose stellten.

#### 4.4 Obstruktive bronchiale Aspergillose

In der Gruppe der IPA gehörten zwei Fälle zur Untergruppe der obstruktiven bronchialen Aspergillose. Deren radiologische Charakteristika differierten stark zur Pathomorphologie der „klassischen“ IPA, da sie durch beidseits fleckige Verdichtungen der Unterfelder gekennzeichnet waren. Deshalb verursachten sie Schwierigkeiten bei der radiologischen Diagnose. Klinisch verlief diese Entität mit progredienterem Husten und mit starker Dyspnoe.

Trotz der geringen Fallzahl kam es unter Weglassen der zwei OBA-Fälle im Teil 2 der Radiologen zu einem signifikanten Anstieg der AUC im Vergleich zum gleichen Studienteil unter Einschluß der OBA. Hingegen blieb die diagnostische Leistung der Internisten mit und ohne OBA ohne signifikante Veränderung. Infolge einer auf IPA hindeutenden Klinik konnten die Internisten im Teil 1 diese Fälle besser lösen. Sie näherten sich aber im zweiten Studienteil den Resultaten der Radiologen an. Das heißt, daß die Röntgenbilder einen höheren Anteil falscher Diagnosen bedingten.

Diese seltene Entität der pulmonalen Aspergillose sollte insbesondere dann in Betracht gezogen werden, wenn sich bei progredienter respiratorischer Klinik und bilateralen Verschattungen trotz Therapie keine Besserung der klinischen Situation ergibt und Aspergillus-haltige Pfröpfe in der Bronchoskopie gefunden wurden. Die Diagnosen der OBA dieser Studie konnten mittels transbronchial gewonnener Biopsien verifiziert werden [19]. Forcierte Maßnahmen, um Erreger-haltige Biopsien zu gewinnen, stellten den wichtigsten Schritt bei Verdacht auf eine OBA dar.

#### 4.5 Rolle der Radiomorphologien

Die Fälle mit IPA, die radiologisch durch Rundherde oder Höhlen mit Luftsichel und intraluminarer Nekrose gekennzeichnet waren, wurden in der Regel richtig diagnostiziert. Eine Restunsicherheit blieb jedoch bezüglich der Differenzialdiagnosen Tuberkulose und abszedierende Herdpneumonie. Für die Diskriminierung der IPA-bedingten Rundherde zur bakteriellen Herdpneumonie hätte eine CT-Untersuchung mit Nachweis des Aspergillose-spezifischen angiotropen Rundherds und des Halo-Zeichens weitergeholfen [66]. Charakteristischerweise wurde der Fall einer abszedierenden Herdpneumonie eines Drogenabhängigen bei richtig erkanntem Rundherd in den meisten Fällen als IPA falsch diagnostiziert. Die zusätzlichen Kriterien Lokalisation und umgebende Verschattungsformen führten im Fall der einzigen Tuberkulose, die apikale Rundherde und hilifugale Fibrosestränge aufwies, zur richtigen Diagnose. Die IPA, die durch Ausbildung einer segmentalen infarktähnlichen Konsolidierung gekennzeichnet war, machte meist keine diagnostischen Schwierigkeiten.

Weiterhin umfasste die Fall-CD-ROM sieben frühe Stadien von IPA. Deren beginnende Herde waren so flau ausgeprägt, daß die Studienteilnehmer als Ursache der unspezifischen Infiltrate eher bakterielle Pneumonien vermuteten. Die Größe und Dichte der radiologischen Pathologien hatte verständlicherweise großen Einfluß auf die Detektierbarkeit der Läsionen, dessen Ausmaß bereits in Studien untersucht wurde [60, 67, 68]. Hier wurden die Grenzen der Detektierbarkeit der konventionellen Bildgebung deutlich.

Die Gefahr der sensitiveren Suche nach flauen Fleckschatten bestünde jedoch darin, daß durch die höhere Erwartungshaltung der falsch positive Anteil der Diagnosen ansteigen könnte. Auch in dieser Studie konnte das anhand einzelner Beispiele beobachtet werden. Deshalb sollte bei Verdacht auf einen solchen frühen IPA-Fall eine CT-Untersuchung zur Klärung durchgeführt werden, da diese eine höhere Sensitivität besitzen soll [43, 69, 70]. Ein signifikant besseres Erkennen der Pilz-Pneumonie durch die sensiblere CT wird in der Literatur jedoch auch angezweifelt [71].

Desweiteren standen zwei Fälle einer seltenen IPA-Form, der obstruktiven bronchialen Aspergillose zur Diagnose. Diese waren durch interstitielle bis konsolidierte, fleckige Verschattungen beidseits gekennzeichnet. Diese Fälle wurden bei IPA-charakteristischer Klinik radiologisch meist als bakterielle Pneumonien diagnostiziert.

Der Deskriptor „interstitielle Verschattung“ wurde am häufigsten für die Differenzialdiagnosen verwendet und führte meist zu einer Entscheidung gegen IPA. In dieser Gruppe gelang die Abgrenzung der *Pneumocystis carinii* Pneumonie zur Aspergillose mit dem höchsten An-

teil richtiger Diagnosen auf Grund der radiologischen Pathomorphologien am besten. Die charakteristische Radiomorphologie bestand in beidseits perihilären und in den Unterfeldern verteilten interstitiellen Verdichtungen bzw. später verschmelzenden Fleckschatten mit positivem Luftbronchogramm. Weniger typische Erscheinungsformen wie einseitige oder apikale Verschattungen bedingten zwar auch die falsche Diagnose der bakteriellen Pneumonie oder der Tuberkulose, aber sie bewirkten trotzdem eine Entscheidung gegen IPA. Deshalb wurden sie bezüglich der ROC-Studie richtig gewertet. Die seltene Form der dickwandigen, zystischen PCP, die zur IPA schwerer diskriminierbar wäre, wurde nicht in die Studie aufgenommen [72].

Die bakteriellen Pneumonien waren in der Regel durch einseitige interstitielle, peribronchiale und fleckig-konsolidierte Infiltrate charakterisiert. Die Entscheidung gegen IPA konnte durch einen vorhandenen Erguß zusätzlich gestützt werden. Schwierigkeiten bereiteten zwei einschmelzende Rundherdpneumonien, die oft als IPA diagnostiziert wurden. Komplexe Läsionen wie beispielsweise frische bakterielle Infiltrate mit zusätzlich vorbestehender aspergillotischer Höhle waren ebenfalls schwer zu befunden. Die anamnestischen Informationen zu Vorbefunden und die Benennung des aktuellen Läsionsortes lieferten in diesen Fällen offenbar keine ausreichende diagnostische Spezifizierung.

Der Fall der atypischen pulmonalen Mykobakteriose bereitete diagnostische Probleme. Sie wurde infolge einer dünnwandigen post-PCP-Höhle und kleiner hilusnaher einschmelzender Rundherde von manchen Studienteilnehmern als IPA befundet.

Besser verhielt es sich mit der Tuberkulose, deren apikale Rundherde mit den vom Hilus ziehenden fibrotischen Strängen richtig und auch direkt als Tuberkulose befundet wurden.

Das pulmonale Kaposi-Sarkom konnte infolge der ubiquitären interstitiellen und grobfleckig konsolidierenden Verschattungen in der Regel richtig und sogar direkt als Kaposi-Sarkom diagnostiziert werden.

#### 4.6 Ausblick

Aus den Ergebnissen der ROC-Studie ließ sich schlussfolgern, daß die Radiologen ausgeprägte Fälle mit IPA auch ohne CT sicher diagnostizieren konnten. Für diskrete Fälle und für eine sichere Abgrenzung zu radiomorphologisch ähnlichen Erkrankungen konnten sie aber auch deutlichen Nutzen aus detaillierten klinischen Informationen ziehen. Diese klinischen Anga-



ben wären in Form einer digitalen Patientenakte ideal und entsprechend der krankheitsspezifischen Fragen des Radiologen verfügbar.

Außerdem zeigten die Resultate der Studie, daß die Internisten ihre klinische Urteilskraft bezüglich der IPA sehr sicher nutzen konnten und dieser trotz anders empfundener Sicherheit vertrauen konnten [59]. Durch das Wissen um das Vorhandensein bzw. Fehlen der spezifischen Risikofaktoren für die Entstehung der IPA waren zuverlässige diagnostische Vorhersagen möglich.

Auch im Rahmen der radiologischen Fallvorstellungen, wie sie im klinischen Ablauf üblich sind, könnte die ideale Mischung aus den Fähigkeiten des erfahrenen Radiologen im Einschätzen der Pathomorphologien und dem detaillierten klinischen Wissen des behandelnden Internisten realisiert werden. So könnte die schwierige Diskriminierung der invasiven pulmonalen Aspergillose zu den anderen pulmonalen Komplikationen bei HIV-infizierten Patienten optimal gestaltet werden. Für einen trotzdem ungelösten Fall könnten gegebenenfalls weitere diagnostische Maßnahmen wie eine CT oder invasivere Untersuchungsmethoden beschlossen werden.

## 5. Zusammenfassung

Die invasive pulmonale Aspergillose (IPA) ist eine seltene aber gefährliche Komplikation der fortgeschrittenen HIV-Infektion. Zu den initialen Untersuchungen bei dem Verdacht auf eine pulmonale opportunistische Erkrankung gehört immer der Röntgenthorax. Das Ergebnis dieser Untersuchung ist entscheidend für den weiteren diagnostischen und therapeutischen Verlauf. Ziel der Studie war einerseits der Vergleich zwischen Radiologen und Internisten und andererseits die Untersuchung der Bedeutung von Röntgenthorax und klinischer Information alleine und in Kombination für die differenzialdiagnostische Unterscheidung.

Mittels einer ROC-Studie wurde die diagnostische Leistung des Röntgenthorax für die Diagnose einer IPA beurteilt und mit der Aussagekraft klinischer Angaben verglichen. Hierzu wurde eine aus 25 gesicherten IPA-Fällen und 25 differenzialdiagnostischen Fällen bestehende HTML-Präsentation in Form einer CD-ROM zusammengestellt. Mittels eines standardisierten Fragebogens beurteilten acht mit IPA erfahrene Radiologen die Fälle bezüglich des Vorliegens einer IPA. Während in der ersten Auswertung lediglich der Röntgenthorax beurteilt wurde, standen im zweiten Teil zusätzlich klinische Informationen zur Verfügung. Acht Internisten lösten die Fälle zunächst nur anhand der klinischen Informationen und dann ebenfalls in Zusammenschau von Röntgenthorax und mittels klinischer Information. Die diagnostische Leistung wurde als Fläche unter der ROC-Kurve errechnet. Zur Steigerung der Aussagekraft wurden die Teilnehmer gebeten, eine fünf-stufige Konfidenzskala für die Diagnosestellung zu verwenden. Für jeden Auswerter wurde unter Berücksichtigung des Goldstandards eine ROC-Kurve berechnet und die Fläche unter der Kurve als Maß für die diagnostische Leistung berechnet.

In der Gruppe der Radiologen leistete der alleinige Röntgenthorax einen deutlichen Beitrag bei der Diskriminierung der IPA. Die Treffsicherheit der Radiologen wurde bei Vorlage von Röntgenthorax gemeinsam mit den klinischen Informationen signifikant gegenüber der alleinigen Betrachtung der Röntgenthoraces verbessert.

Die Internisten erreichten mittels alleiniger Klinik die höchste diagnostische Leistung. Diese hing jedoch sehr von den Fähigkeiten der einzelnen Auswerter ab und wurde möglicherweise durch zu eindeutige klinische Angaben beeinflusst. Außerdem verfügten die Internisten über eine stärkere fachliche Spezialisierung als es in der Radiologie üblich ist. Nicht signifikant aber tendentiell zeigte sich im Vergleich zu den Radiologen mit alleinigem Röntgenthorax

eine bessere diagnostische Leistung der Internisten mit alleiniger Klinik. Die diagnostische Leistung der Internisten verbesserte sich durch die zusätzliche Beurteilung der Röntgenthoraces nicht.

Typische radiologische Befunde der IPA wurden meist durch Höhle, Rundherd und subpleuraler Infarkt beschrieben und mit großer Treffsicherheit erkannt. Pathologien mit geringerer und atypischer Ausprägung sowie komplexe Pathomorphologien wurden unter der Bezeichnung interstitielle, peribronchiale Verschattung und Konsolidierung häufig fehlinterpretiert. Differenzialdiagnosen, die schwer von der IPA zu diskriminieren waren, zeichneten sich gemeinsam mit der IPA durch Rundherd, Höhle und Konsolidierung aus. Die davon abweichende Pathomorphologie der PCP bedingte die größtenteils richtige Befundung dieser Differenzialdiagnose. Die IPA-Fälle mit diskreter Pathologie zeigten die Grenzen der Detektierbarkeit der konventionellen Bildgebung deutlich. Die sensitivere Suche barg jedoch die Gefahr, daß durch die höhere Erwartungshaltung während der Bildanalyse der falsch positive Anteil ansteigen konnte, wie es in einzelnen Fällen beobachtet wurde. Deshalb sollte bei begründetem Verdacht auf einen frühen IPA-Fall eine CT-Untersuchung zur Klärung durchgeführt werden, da diese eine höhere Sensitivität und Spezifität beispielsweise durch das Halo-Zeichen besitzen soll.

Insgesamt wurde deutlich, daß Sensitivität und Spezifität des Röntgenthorax allein begrenzt sind und die zusätzliche detaillierte Klinik einen nutzbringenden und unverzichtbaren Bestandteil für die sichere Diagnose der IPA darstellt. Auf der anderen Seite ist der spezialisierte Internist in der Lage, allein auf der Basis der klinischen Information bei pulmonalen Symptomen und Aspergillose-spezifischen Risikofaktoren die Verdachtdiagnose IPA zu stellen, was möglicherweise die Basis einer empirischen Therapie bis zum Erscheinen radiologisch nachweisbarer Veränderungen darstellen könnte.

Unabhängig von der Kompetenz von Radiologen und Internisten bietet die Diskussion von Klinik und Bildmorphologie im Rahmen radiologischer Fallvorstellungen optimale Bedingungen für die richtige diagnostische Entscheidung.

## 6. Literatur

- [1] Mylonakis, E.; Barlam, T. F.; Flanigan, T. and Rich, J. D. (1998): Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS: review of 342 cases, *Chest* 114 [1], pp. 251-62.
- [2] Tietz, H. J.; Brehmer, D.; Janisch, W. and Martin, H. (1998): [Incidence of endomycoses in the autopsy material of the Berlin Charite Hospital], *Mycoses* 41 [Suppl 2], pp. 81-5.
- [3] Manfredi, R.; Salfi, N.; Alampi, G.; Mazzoni, A.; Nanetti, A.; de Cillia, C. and Chiodo, F. (1998): AIDS-related visceral aspergillosis: an underdiagnosed disease during life?, *Mycoses* 41 [11-12], pp. 453-60.
- [4] Matthews, G. and Pozniak, A. L. (1999): Opportunistic infections in the era of HAART, *Sex Transm Infect* 75 [4], pp. 214-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=10615304>
- [5] Rosen, M. J. (1999): Epidemiology and risk of pulmonary disease, *Semin Respir Infect* 14 [4], pp. 301-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=10638509>
- [6] Schneider, R. F. and Rosen, M. J. (1997): Pulmonary complications of HIV infection, *Curr Opin Pulm Med* 3 [2], pp. 151-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=9193862>
- [7] Haddad, N. E. and Powderly, W. G. (2001): The changing face of mycoses in patients with HIV/AIDS, *AIDS Read* 11 [7], pp. 365-8, 375-8.
- [8] Moreno, A.; Perez-Elias, M.; Casado, J.; Navas, E.; Pintado, V.; Fortun, J.; Quereda, C. and Guerrero, A. (2000): Role of antiretroviral therapy in long-term survival of patients with AIDS-related pulmonary aspergillosis, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 19 [9], pp. 688-93.
- [9] Wallace, J. M.; Lim, R.; Browdy, B. L.; Hopewell, P. C.; Glassroth, J.; Rosen, M. J.; Reichman, L. B. and Kvale, P. A. (1998): Risk factors and outcomes associated with identification of *Aspergillus* in respiratory specimens from persons with HIV disease. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group, *Chest* 114 [1], pp. 131-7.
- [10] Nash, G.; Irvine, R.; Kerschmann, R. L. and Herndier, B. (1997): Pulmonary aspergillosis in acquired immune deficiency syndrome: autopsy study of an emerging pulmonary complication of human immunodeficiency virus infection, *Hum Pathol* 28 [11], pp. 1268-75.
- [11] Holding, K. J.; Dworkin, M. S.; Wan, P. C.; Hanson, D. L.; Klevens, R. M.; Jones, J. L. and Sullivan, P. S. (2000): Aspergillosis among people infected with human immunodeficiency virus: incidence and survival. Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project, *Clin Infect Dis* 31 [5], pp. 1253-7.
- [12] Morison, L. (2001): The global epidemiology of HIV/AIDS, *Br Med Bull* 58, pp. 7-18.
- [13] Anonymus (1999): [HIV infection in Russia in 1998], *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* [1], p. 38.
- [14] Dehne, K. L.; Khodakevich, L.; Hamers, F. F. and Schwartlander, B. (1999): The HIV/AIDS epidemic in eastern Europe: recent patterns and trends and their implications for policy-making, *Aids* 13 [7], pp. 741-9.
- [15] Eholie, S. P.; N'Gbocho, L.; Bissagnene, E.; Coulibaly, M.; Ehui, E.; Kra, O.; Assoumou, A.; Aoussi, E. and Kadio, A. (1997): [Profound mycoses in AIDS in Abidjan (Cote d'Ivoire)], *Bull Soc Pathol Exot* 90 [5], pp. 307-11.

- [16] Domoua, K.; M, N. Dhatz; Coulibaly, G.; Traore, F.; Koffi, J.; Achi, V.; Cisse, L.; Kouame, S.; Beugre, L. K.; Konan, J. B. and Yapi, A. (1997): [Pulmonary complications of human immunodeficiency virus infection in sub-Saharan Africa]  
Complications pulmonaires de l'infection par le virus de l'immunodeficiency humaine en Afrique sub-saharienne, Rev Pneumol Clin 53 [2], pp. 79-84.
- [17] Kreisel, W.; Kochling, G.; von Schilling, C.; Azemar, M.; Kurzweil, B.; Dolken, G.; Lindemann, A.; Blum, U.; Windfuhr, M. and Muller, J. (1991): Therapy of invasive aspergillosis with itraconazole: improvement of therapeutic efficacy by early diagnosis, Mycoses 34 [9-10], pp. 385-94.
- [18] Denning, D. W. (1998): Invasive aspergillosis, Clin Infect Dis 26 [4], pp. 781-803; quiz 804-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=9564455>
- [19] Pervez, N. K.; Kleinerman, J.; Kattan, M.; Freed, J. A.; Harris, M. B.; Rosen, M. J. and Schwartz, I. S. (1985): Pseudomembranous necrotizing bronchial aspergillosis. A variant of invasive aspergillosis in a patient with hemophilia and acquired immune deficiency syndrome, Am Rev Respir Dis 131 [6], pp. 961-3.
- [20] Gotway, M. B.; Dawn, S. K.; Caoili, E. M.; Reddy, G. P.; Araoz, P. A. and Webb, W. R. (2002): The radiologic spectrum of pulmonary Aspergillus infections, J Comput Assist Tomogr 26 [2], pp. 159-73. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11884768](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11884768)
- [21] Franquet, T.; Muller, N. L.; Gimenez, A.; Guembe, P.; de La Torre, J. and Bague, S. (2001): Spectrum of pulmonary aspergillosis: histologic, clinical, and radiologic findings, Radiographics 21 [4], pp. 825-37. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11452056](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11452056)
- [22] Quoix, E.; Gasser, B.; Apprill, M.; Gourdon, C.; Pauli, G. and Roegel, E. (1990): [Endobronchial aspergillosis associated with a carcinoid tumor], Rev Mal Respir 7 [6], pp. 609-12. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=2270353](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2270353)
- [23] Denning, D. W.; Follansbee, S. E.; Scolaro, M.; Norris, S.; Edelstein, H. and Stevens, D. A. (1991): Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome [see comments], N Engl J Med 324 [10], pp. 654-62.
- [24] Miller, W. T., Jr.; Sais, G. J.; Frank, I.; Geftter, W. B.; Aronchick, J. M. and Miller, W. T. (1994): Pulmonary aspergillosis in patients with AIDS. Clinical and radiographic correlations, Chest 105 [1], pp. 37-44.
- [25] Lamagni, T. L.; Evans, B. G.; Shigematsu, M. and Johnson, E. M. (2001): Emerging trends in the epidemiology of invasive mycoses in England and Wales (1990-9), Epidemiol Infect 126 [3], pp. 397-414.
- [26] Yamazaki, T.; Kume, H.; Murase, S.; Yamashita, E. and Arisawa, M. (1999): Epidemiology of visceral mycoses: analysis of data in annual of the pathological autopsy cases in Japan, J Clin Microbiol 37 [6], pp. 1732-8.

- [27] Conces, D. J., Jr. (1998): Pulmonary infections in immunocompromised patients who do not have acquired immunodeficiency syndrome: a systematic approach, *J Thorac Imaging* 13 [4], pp. 234-46. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=9799132>
- [28] Lortholary, O.; Meyohas, M. C.; Dupont, B.; Cadranet, J.; Salmon Ceron, D.; Peyramond, D. and Simonin, D. (1993): Invasive aspergillosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: report of 33 cases. French Cooperative Study Group on Aspergillosis in AIDS, *Am J Med* 95 [2], pp. 177-87.
- [29] Nalesnik, M. A.; Myerowitz, R. L.; Jenkins, R.; Lenkey, J. and Herbert, D. (1980): Significance of *Aspergillus* species isolated from respiratory secretions in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis, *J Clin Microbiol* 11 [4], pp. 370-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=7372799>
- [30] Smith, P. D.; Ohura, K.; Masur, H.; Lane, H. C.; Fauci, A. S. and Wahl, S. M. (1984): Monocyte function in the acquired immune deficiency syndrome. Defective chemotaxis, *J Clin Invest* 74 [6], pp. 2121-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=6511917>
- [31] Minamoto, G. Y.; Barlam, T. F. and Vander Els, N. J. (1992): Invasive aspergillosis in patients with AIDS, *Clin Infect Dis* 14 [1], pp. 66-74.
- [32] Hamadeh, R.; Ardehali, A.; Locksley, R. M. and York, M. K. (1988): Fatal aspergillosis associated with smoking contaminated marijuana, in a marrow transplant recipient, *Chest* 94 [2], pp. 432-3.
- [33] Boogaerts, M. and Maertens, J. (2001): Clinical experience with itraconazole in systemic fungal infections, *Drugs* 61 [Suppl 1], pp. 39-47.
- [34] Denning, D. W. and Stevens, D. A. (1990): Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2,121 published cases, *Rev Infect Dis* 12 [6], pp. 1147-201. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=2267490>
- [35] Denning, D. W. (1994): Treatment of invasive aspergillosis, *J Infect* 28 Suppl 1, pp. 25-33. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=8077688>
- [36] Denning, D. W. (1996): Therapeutic outcome in invasive aspergillosis, *Clin Infect Dis* 23 [3], pp. 608-15.
- [37] Herbrecht, R.; Denning, D. W.; Patterson, T. F.; Bennett, J. E.; Greene, R. E.; Oestmann, J. W.; Kern, W. V.; Marr, K. A.; Ribaud, P.; Lortholary, O.; Sylvester, R.; Rubin, R. H.; Wingard, J. R.; Stark, P.; Durand, C.; Caillot, D.; Thiel, E.; Chandrasekar, P. H.; Hodges, M. R.; Schlamm, H. T.; Troke, P. F. and de Pauw, B. (2002): Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis, *N Engl J Med* 347 [6], pp. 408-15. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12167683](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12167683)
- [38] Abolhoda, A. and Keller, S. M. (1999): Thoracic surgical spectrum of HIV infection, *Semin Respir Infect* 14 [4], pp. 359-65.
- [39] Addrizzo Harris, D. J.; Harkin, T. J.; McGuinness, G.; Naidich, D. P. and Rom, W. N. (1997): Pulmonary aspergilloma and AIDS. A comparison of HIV-infected and HIV-negative individuals, *Chest* 111 [3], pp. 612-8.
- [40] Yu, V. L.; Muder, R. R. and Poorsattar, A. (1986): Significance of isolation of *Aspergillus* from the respiratory tract in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. Results from a three- year prospective

- study, *Am J Med* 81 [2], pp. 249-54. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=3090879>
- [41] Treger, T. R.; Visscher, D. W.; Bartlett, M. S. and Smith, J. W. (1985): Diagnosis of pulmonary infection caused by *Aspergillus*: usefulness of respiratory cultures, *J Infect Dis* 152 [3], pp. 572-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=3928772>
- [42] Denning, D. W.; Marinus, A.; Cohen, J.; Spence, D.; Herbrecht, R.; Pagano, L.; Kibbler, C.; Kermery, V.; Offner, F.; Cordonnier, C.; Jehn, U.; Ellis, M.; Collette, L. and Sylvester, R. (1998): An EORTC multicentre prospective survey of invasive aspergillosis in haematological patients: diagnosis and therapeutic outcome. EORTC Invasive Fungal Infections Cooperative Group, *J Infect* 37 [2], pp. 173-80. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=9821093>
- [43] Staples, C. A.; Kang, E. Y.; Wright, J. L.; Phillips, P. and Muller, N. L. (1995): Invasive pulmonary aspergillosis in AIDS: radiographic, CT, and pathologic findings, *Radiology* 196 [2], pp. 409-14.
- [44] Heussel, C. P.; Ullmann, A. J. and Kauczor, H. U. (2000): [Fungal pneumonia], *Radiologe* 40 [6], pp. 518-29. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=10929388>
- [45] Haramati, L. B.; Jenny-Avital, E. R. and Alterman, D. D. (1997): Effect of HIV status on chest radiographic and CT findings in patients with tuberculosis, *Clin Radiol* 52 [1], pp. 31-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=9022577>
- [46] Leung, A. N. (1999): Pulmonary tuberculosis: the essentials, *Radiology* 210 [2], pp. 307-22. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=10207408>
- [47] Miller, R. (1996): HIV-associated respiratory diseases, *Lancet* 348 [9023], pp. 307-12. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=8709692>
- [48] Oestmann, J. W. and Galanski, M. (1989): [ROC: a method for comparing the diagnostic performance of imaging procedures], *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 151 [1], pp. 89- 92. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=2546219>
- [49] Metz, C. E. (1989): Some practical issues of experimental design and data analysis in radiological ROC studies, *Invest Radiol* 24 [3], pp. 234-45. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=2753640>
- [50] Harrington, M. B. (1990): Some methodological questions concerning receiver operating characteristic (ROC) analysis as a method for assessing image quality in radiology, *J Digit Imaging* 3 [4], pp. 211-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=2085557>
- [51] Vining, D. J. and Gladish, G. W. (1992): Receiver operating characteristic curves: a basic understanding, *Radiographics* 12 [6], pp. 1147-54. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=1439017>
- [52] Berbaum, K. S.; Franken, E. A., Jr.; Dorfman, D. D. and Lueben, K. R. (1994): Influence of clinical history on perception of abnormalities in pediatric radiographs, *Acad Radiol* 1 [3], pp. 217-23.
- [53] Babcock, C. J.; Norman, G. R. and Coblenz, C. L. (1993): Effect of clinical history on the interpretation of chest radiographs in childhood bronchiolitis, *Invest Radiol* 28 [3], pp. 214-7.
- [54] Doubilet, P. and Herman, P. G. (1981): Interpretation of radiographs: effect of clinical history, *AJR Am J Roentgenol* 137 [5], pp. 1055-8.

- [55] Berbaum, K. S.; Franken, E. A., Jr.; Dorfman, D. D.; Barloon, T.; Ell, S. R.; Lu, C. H.; Smith, W. and Abu-Yousef, M. M. (1986): Tentative diagnoses facilitate the detection of diverse lesions in chest radiographs, *Invest Radiol* 21 [7], pp. 532-9.
- [56] Song, K. S.; Song, H. H.; Park, S. H.; Ahn, K. J.; Yang, I. K.; Byun, J. Y.; Jeon, J. S.; Kim, J. Y.; Kim, B. S.; Lim, G. Y. and et al. (1992): Impact of clinical history on film interpretation, *Yonsei Med J* 33 [2], pp. 168-72. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=1413894>
- [57] Good, B. C.; Cooperstein, L. A.; DeMarino, G. B.; Miketic, L. M.; Gennari, R. C.; Rockette, H. E. and Gur, D. (1990): Does knowledge of the clinical history affect the accuracy of chest radiograph interpretation?, *AJR Am J Roentgenol* 154 [4], pp. 709-12.
- [58] Cooperstein, L. A.; Good, B. C.; Eelkema, E. A.; Sumkin, J. H.; Tabor, E. K.; Sidorovich, K.; Curtin, H. D. and Yousem, S. A. (1990): The effect of clinical history on chest radiograph interpretations in a PACS environment, *Invest Radiol* 25 [6], pp. 670-4.
- [59] Potchen, E. J.; Cooper, T. G.; Sierra, A. E.; Aben, G. R.; Potchen, M. J.; Potter, M. G. and Siebert, J. E. (2000): Measuring performance in chest radiography, *Radiology* 217 [2], pp. 456-9.
- [60] Brogdon, B. G.; Kelsey, C. A. and Moseley, R. D., Jr. (1983): Factors affecting perception of pulmonary lesions, *Radiol Clin North Am* 21 [4], pp. 633-54.
- [61] Rockette, H. E.; Gur, D.; Cooperstein, L. A.; Obuchowski, N. A.; King, J. L.; Fuhrman, C. R.; Tabor, E. K. and Metz, C. E. (1990): Effect of two rating formats in multi-disease ROC study of chest images, *Invest Radiol* 25 [3], pp. 225-9.
- [62] Parker, T. W.; Kelsey, C. A.; Moseley, R. D., Jr.; Mettler, F. A., Jr.; Garcia, J. F. and Briscoe, D. E. (1982): Directed versus free search for nodules in chest radiographs, *Invest Radiol* 17 [2], pp. 152-5.
- [63] Swensson, R. G. (2000): Using localization data from image interpretations to improve estimates of performance accuracy, *Med Decis Making* 20 [2], pp. 170-85.
- [64] Swensson, R. G.; Hessel, S. J. and Herman, P. G. (1985): The value of searching films without specific preconceptions, *Invest Radiol* 20 [1], pp. 100-14.
- [65] Eldevik, O. P.; Dugstad, G.; Orrison, W. W. and Haughton, V. M. (1982): The effect of clinical bias on the interpretation of myelography and spinal computed tomography, *Radiology* 145 [1], pp. 85-9.
- [66] Blum, U.; Windfuhr, M.; Buitrago-Tellez, C.; Sigmund, G.; Herbst, E. W. and Langer, M. (1994): Invasive pulmonary aspergillosis. MRI, CT, and plain radiographic findings and their contribution for early diagnosis, *Chest* 106 [4], pp. 1156-61. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=7924489>
- [67] Kelsey, C. A.; Moseley, R. D.; Brogdon, B. G.; Bhav, D. G. and Hallberg, J. (1977): Effect of size and position on chest lesion detection, *AJR Am J Roentgenol* 129 [2], pp. 205-8.
- [68] Kelsey, C. A.; Moseley, R. D., Jr.; Mettler, F. A., Jr. and Briscoe, D. E. (1981): Observer Performance as a function of viewing distance, *Invest Radiol* 16 [5], pp. 435-7.
- [69] Roos, N.; Fahrenkamp, A.; von Eiff, M.; Diederich, S.; Bommelburg, T.; Ritter, J.; Fegeler, W. and Peters, P. E. (1991): [Diagnostic validity of imaging methods in the detection and observation of the progress of cases of invasive aspergillosis of the blood vessels of the lung], *Mycoses* 34 [Suppl 1], pp. 37-41. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=1818261>



- [70] Kang, E. Y.; Staples, C. A.; McGuinness, G.; Primack, S. L. and Muller, N. L. (1996): Detection and differential diagnosis of pulmonary infections and tumors in patients with AIDS: value of chest radiography versus CT, *AJR Am J Roentgenol* 166 [1], pp. 15-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=8571866>
- [71] Winer-Muram, H. T.; Arheart, K. L.; Jennings, S. G.; Rubin, S. A.; Kauffman, W. M. and Slobod, K. S. (1997): Pulmonary complications in children with hematologic malignancies: accuracy of diagnosis with chest radiography and CT, *Radiology* 204 [3], pp. 643-9.
- [72] Haramati, L. B. and Jenny Avital, E. R. (1998): Approach to the diagnosis of pulmonary disease in patients infected with the human immunodeficiency virus, *J Thorac Imaging* 13 [4], pp. 247-60.

## **7. Danksagung**

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. R. Felix danke ich dafür, daß er die Voraussetzungen für die Dissertation in seiner Klinik schuf.

Herrn Prof. Dr. J.W. Oestmann gebührt mein besonderer Dank für die Überlassung des interessanten Themas und die gewährte Unterstützung bei der Entwicklung der vorliegenden Arbeit.

Mein Dank gilt auch Dr. D. Denning, Prof. Dr. F. Fobbe, Prof. Dr. M. L'age, Dr. J. Rademaker, Prof. Dr. N. Suttorp für die Bereitstellung der Röntgenbilder und Archivakten sowie Dr. D. Schürmann für die klinische Beratung.

Die Durchführung der Studie wäre ohne die Unterstützung der Studienteilnehmer bei der Bearbeitung der Fall-CD-ROM unmöglich gewesen. Mein Dank gilt Dr. R. Bittner, Dr. C. Durand, Prof. Dr. F. Fobbe, Prof. Dr. R. Greene, Dr. R. Herbrecht, Priv.-Doz. Dr. A.J. Lemke, Priv.-Doz. Dr. G. Maschmeyer, Dr. M. van der Mey, Dr. K. Neumann, Dr. O. Ortholani, Prof. Dr. K.F. Rabe, Dr. P. Ribaud, Dr. R. Röttgen, Priv.-Doz. Dr. M. Ruhnke, Dr. D. Schürmann, Dr. H. Zonderland.

Außerdem möchte ich meinen Eltern ganz herzlich danken, die mich während des Studiums jederzeit liebevoll unterstützten.

## **8. Erklärung**

Hiermit erkläre ich, Uta Zaspel, geboren 19.03.1976, an Eides Statt, dass die vorgelegte Dissertation von mir selbst und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfaßt wurde. Weiterhin erkläre ich, dass die Dissertation auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur von mir vollständig angegeben wurde.

Uta Zaspel

Berlin, den 27.12.02